Alexandru Caşcaval

COMPUŞI ORGANICI MEZOIONICI

Editura Universităţii «Al. I. Cuza»
Iaşi • 1995



Alexandru Caşcaval

COMPUŞI ORGANICI MEZOIONICI

SIDNONE
MÜNCHNONE
IAŞINONE

Iubitei mele!
Ionel
20/martie 2002

Editura Universităţii «Al. I. Cuza»
Iaşi • 1995

CUPRINS

PREFAȚĂ

Chimia organică este, în mare măsură, considerată și o chimie a heterociclurilor; sînt manuale și lucrări monografice de mii de pagini care cuprind studiul compușilor naturali sau de sinteză conținînd alături de carbon și hidrogen și alte elemente „organogene" cum sînt oxigenul, azotul, sulful, fosforul etc. Se estimează în prezent că, peste 70% dintre toate lucrările originale publicate în literatura chimică, conțin contribuții legate de compușii heterociclici. Mai mult de 50% din compușii izolați și caracterizați din punct de vedere fizico-chimic proveniți din celula vegetală sau animală iar medicamentele într-un procent de peste 50% sînt de asemenea compuși heterociclici.

Chimia, care reprezintă o știință „a tot ce ne înconjoară", progresează nelimitat și nebănuit de mult în zilele noastre, prin descoperiri care au la bază instinctul de a căuta „noul" prin curiozitatea minții omului. Sinteza chimică reprezintă în același timp și ultima artă liberă care contribuie prin actul creației noilor compuși organici „oriunde și oricînd" la bunăstarea omenirii.

Acestea sînt cîteva din ideile care au stat la baza încercării mele de a reanaliza o prezentare monografică a compușilor mezoionici organici.

Triumful sintezei organice, raționalizată în deceniul al 7-lea al secolului nostru de către WOODWARD și HOFFMANN prin recunoscuta lor „regulă de conservare a simetriei orbitalilor" și devenită logică prin „analiza retrosintetică" a lui COREY, nu face excepție pentru studiile din categoria compușilor la care mă refer. Sintezele organice au atins un nivel extraordinar de complicat datorită progreselor realizate prin formularea mecanismelor electronice de reacție, introducerea analizei conformaționale și prin dezvoltarea metodelor spectroscopice de analiză structurală.

Monografia prezentă constituie o trecere în revistă a studiilor asupra compuşilor mezoionici, compuşi heterociclici de sinteză descoperiţi în deceniul al 4-lea al secolului nostru, insistînd asupra utilizării lor la prepararea unor compuşi poliheterociclici.

Consider că lucrarea poate interesa pe chimişti organiceni sintezişti care se preocupă de „construirea” unor „arhitecturi moleculare” complexe; aş fi bucuros dacă consultarea ei ar putea stimula noi idei pentru cercetări în acest domeniu incitant.

Doresc să mulţumesc Editurii Universităţii «Al. I. Cuza» Iaşi pentru cooperarea splendidă la apariţia acestei cărţi. Sînt recunoscător tuturor colegilor, studenţilor, doctoranzilor, care, folosind acest material, îi vor remarca realizările dar şi nerealizările.

Iaşi, 30.01.1995

Autorul,

Alexandru Caşcaval

INTRODUCERE

În chimia organică se întîlnesc frecvent adjective, care, pentru un inițiat, reprezintă caracteristici proprii hidrocarburilor sau hidrocarburilor funcționalizate; dintre acestea menționăm „saturat", „nesaturat", „aromatic" şi mult mai recent „mezoionic". Dacă primele trei sînt familiare în prezent pentru majoritatea specialiştilor din comunitatea organicienilor şi nu numai, termenul ultim necesită o prezentare mai amănunțită deoarece a fost inventat în anul 1949 de trei cercetători englezi de la Universitatea Bristol[1] fiind aşadar mult mai nou. Domeniul compuşilor organici mezoionici s-a dovedit în aceşti 45 ani un extrem de rodnic capitol din chimia compuşilor heterociclici descoperindu-se noi sisteme şi mai ales noi reacții chimice ale acestora. Capacitatea compuşilor mezoionici de a participa la reacțiile de cicloadiție 1,3-dipolare s-a dovedit de mare interes nu doar din punct de vedere teoretic ci şi din punct de vedere al sintetizării unui număr considerabil de compuşi heterociclici dificil de preparat pe alte căi.

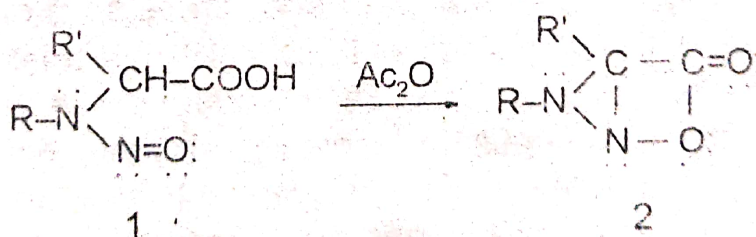
Variația structurală a compuşilor cu caracter mezoionic a atras atenția farmacologilor care, mai ales sub forma de brevete, au revendicat diferite activități biologice. În anul 1967 a apărut o lucrare de referință în acest sens[2] în care, comparîndu-se relația structură-activitate dintre compuşii mezoionici şi aminoacizii esențiali vieții, se prezintă argumente în favoarea activității antibacteriene, antifungice, analgezice, antiinflamatoare, coccidiosatice, hipotensive diuretice, insecticidice, hepatotoxice şi anticanceroase, domeniul compuşilor mezoionici reprezentînd un veritabil potențial pentru sinteza compuşilor de interes în chimioterapie.

Dacă atunci cînd ne referim la compuşii organici cu caracter aromatic nu înțelegem doar aroma plăcută a unor substanțe, nu doar

sensul literar de parfumat al cuvîntului atribuit benzenului şi derivaţilor lui, tot astfel cînd întîlnim termenul de compus mezoionic ne vom aştepta la proprietăţi care nu pot fi explicitate doar prin etimologia cuvîntului de mai sus. „Regula sextetului valenţelor potenţiale sau parţiale" propusă încă din anul 1890 (Bamberger) şi reluată în 1920 (Armit şi Robinson) şi certificată prin calcul matematic în 1927 (Huckel) a devenit regula „magică" cu ajutorul căreia se poate explica comportarea deosebită a compuşilor aromatici. Teoria rezonanţei introdusă în chimia organică prin aplicarea mecanicii cuantice la descrierea mişcării electronilor şi a formării legăturilor chimice utilizează structuri „limită" care diferă doar prin „aranjarea electronilor" în sisteme conjugate aciclice sau ciclice care la rîndul lor pot fi izociclice sau heterociclice. Definim compus aromatic ciclul care posedă o mare energie de rezonanţă şi în care toţi atomii participă la asigurarea unei conjugări neîntrerupte. Pentru compuşii mezoionici majoritatea conceptelor de mai sus se regăsesc aşa cum vom vedea în continuare.

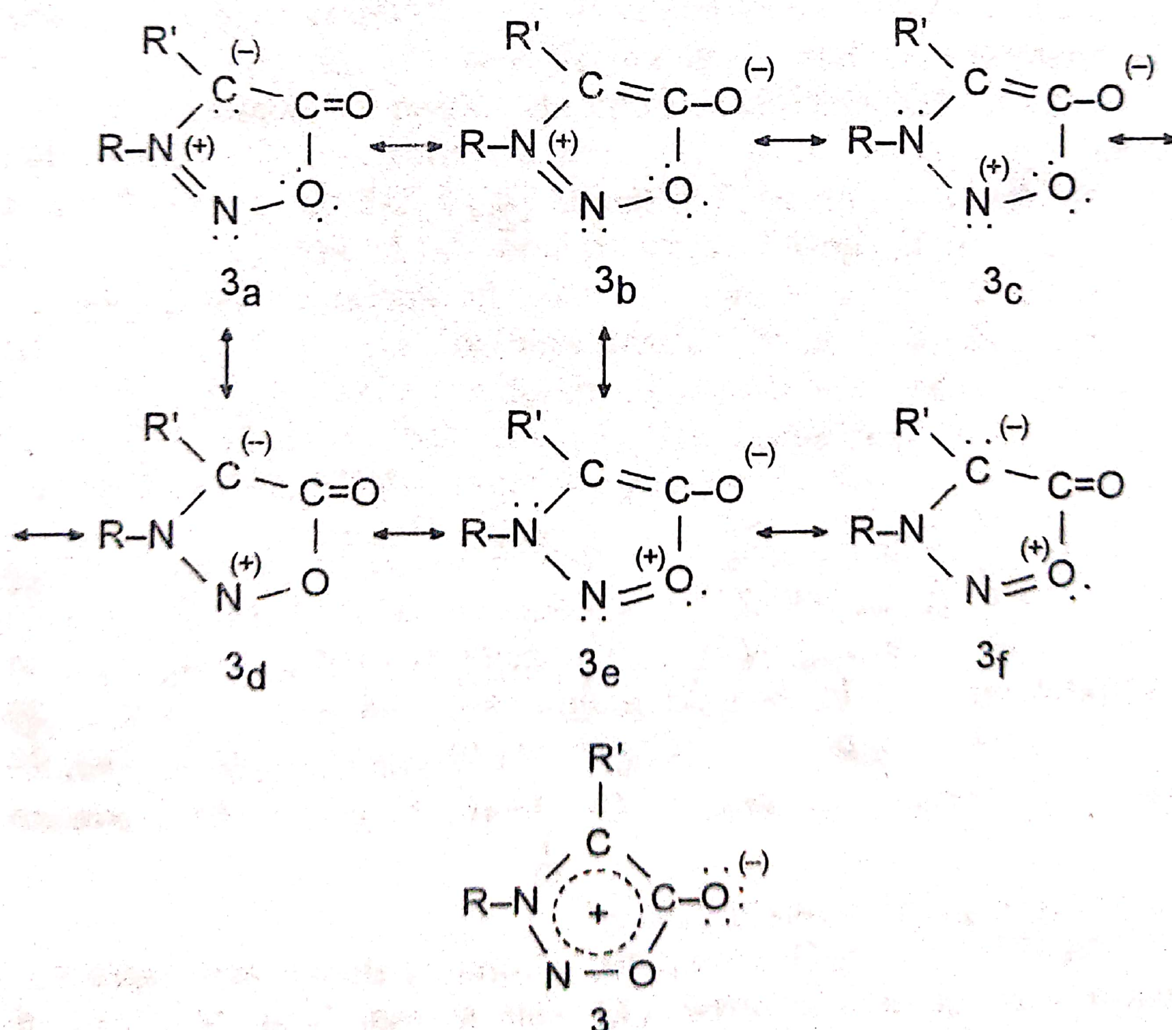
Un compus organic se defineşte ca fiind *mezoionic* dacă este compus hetrociclic pentaatomic care nu poate fi reprezentat în mod satisfăcător printr-o formulă structurală (care posedă doar legături covalente sau doar structuri dipolare) unică avînd în acelaşi timp un sextet de electroni aparţinînd celor cinci atomi ai ciclului.

În 1935[3] *J.Campbell EARL* şi *Alan MACKEY* au tratat N-nitrozo--N-alchil- sau N-aril-aminoacizii (1) cu anhidrida acetică şi au atribuit produşilor cristalini rezultaţi structura biciclică (2):

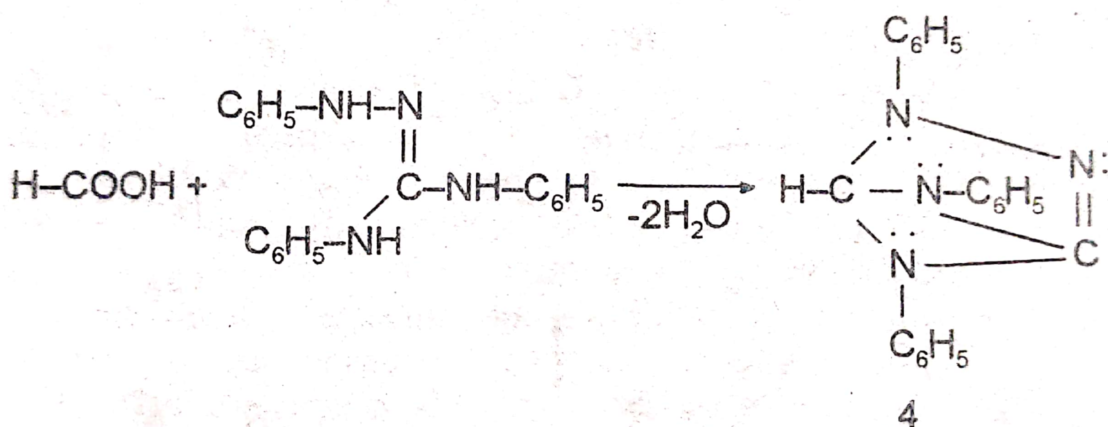


Dacă structura bicliclică s-a dovedit a nu fi confirmată de proprietăţile fizico-chimice, denumirea de SIDNONE propusă în 1946[4] de către R.A.Eade şi J.C.Earl a rămas în literatura chimiei organice ca o onorare a oraşului Sydney din Australia în universitatea căruia substanţele de mai sus au fost sintetizate.

În legătură cu denumirea de SIDNONĂ menționăm că utilizarea denumirii orașelor, țărilor chiar reprezintă modalitatea de a dovedi universalitatea chimiei, faptul că practicanții acesteia lucrează peste tot în lume: sinteza unor medicamente care să trateze dizenteria și salmoneloza (la porcine) se realizează la firma Pfizer prin *„reacția Beirut"*, produsul activ fiind denumit *Mecadox*, *„srilankine"* este numele atribuit unui alcaloid extras din plantele care cresc în „țara strălucitoare" cum se denumește în prezent fostul Ceylon *Sri Lanka*. *„Puntarenine"* este denumirea unui alcaloid izolat din plantele care cresc lîngă orașul Punta Arenas din Chile, *„Istanbulamine"* – alcaloid colectat din plantele Anatoliei de vest din Turcia iar *„Pakistanine"* – alcaloid izolat din plante colectate din regiunea de nord a Pakistanului[5].



Aşa cum am arătat mai înainte, *W.D.Ollis* şi profesorul său *Wilson Baker* împreună cu *V.D.Poole*[1] au arătat că SIDNONELE (2) nu pot fi reprezentate din punct de vedere structural printr-o singură formulă clasică propusă de către cercetătorii australieni; ei au propus termenul de *MEZOIONIC* spre a justifica momentul de dipol extrem de mare atribuind structuri monociclice fără punte în acord cu propunerea lui *A.Schönberg*[6] privind structura unui mezomer (3) al structurilor limitată (3_{a-f}) pentru NITRONA lui Busch preparată încă din secolul trecut[7] prin condensarea trifenil-aminoguanidinei cu acidul formic şi pentru care autorul propusese structura endo-iminică biciclică (4); această structură încalcă regula stereochimică a lui Bredt după care *nu pot fi stabili compuşi organici cu punte dacă atomul de carbon „cap de punte" nu are hibridizare de tip* sp^3.

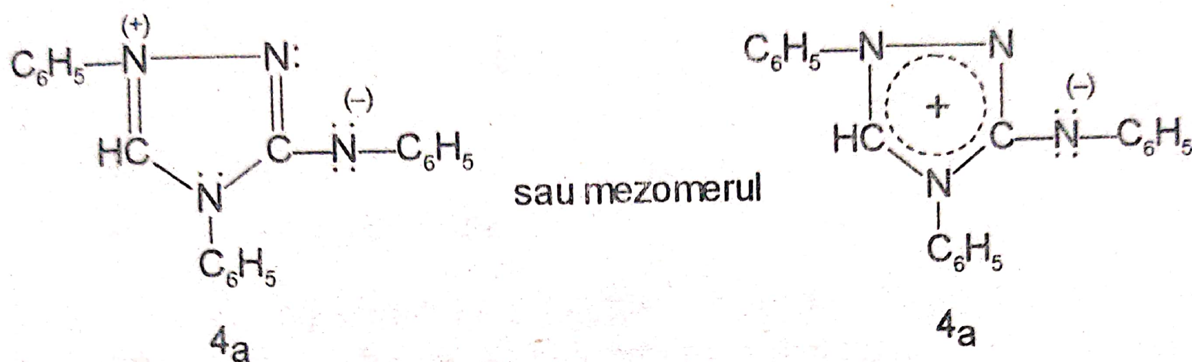


NITRONA lui Busch

NITRONA (4) este o substanţă organică stabilă, are punct de topire foarte ridicat (circa 230-231°) şi este cunoscut ca reactiv analitic pentru determinarea gravimetrică a acidului azotic cu care dă un precipitat insolubil în apă de aceea termenul „nitron" propus de Busch reprezintă o prescurtare care nu are nimic comun cu clasa de *nitrone* cu formula generală $>C=N(\rightarrow O)-R$, N-oxizi ai azometinelor studiate pe larg în chimia organică[8].

Ca şi în cazul SIDNONELOR, nitrona lui Busch este reprezentată de structura amifionică (4_a) sau şi mai bine de structura

betainică (4_b) ceea ce justifică proprietăți caracteristice sistemelor heterociclice aromatice:



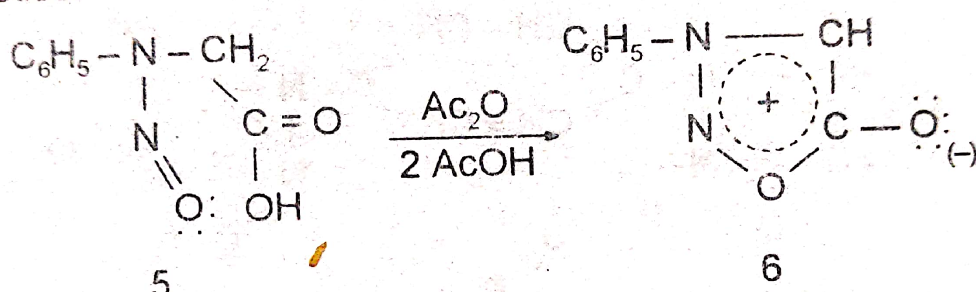
Betainele reprezintă derivați permetilați la gruparea aminică din molecula aminoacizilor esențiali vieții și se găsesc răspîndite în natură atît în celula vegetală cît și în cea animală: pentru ionii dipolari descriși mai sus se utilizează din ce în ce mai mult termenul de *betaină mezomerică* [9] propus de către același W.D.OLLIS care, în 1949, inventase conceptul de *mezoionic* spre a justifica scrierea structurilor limită cu separarea sarcinilor în cadrul aceleași formule structurale. Cu toate că termenul de *betaină* este mai obișnuit organicienilor și are ca origine etimologică numele latinesc al sfeclei de zahăr BETA VULGARIS, betaine găsindu-se și în sfecla roșie sub formă de „betacianine" considerăm că pentru a nu include în acest studiu toți compușii dipolari, amfionici sau zwitterionici (așa cum este cazul aminoacizilor care, printr-un transfer de proton, pot trece în amfion cu sarcini neadiacente; în același mod se pot trata și compușii organici care au sarcini opuse adiacente separat studiatele ILIDE sau ILURI cu azot, fosfor, sulf, halogeni, etc.) este interesant de a ne opri doar asupra compușilor heterociclici pentaatomici așa cum au propus W.D.OLLIS și C.A.RAMSDEN[10] lăsînd pentru restul compușilor organici menționați mai sus conceptul de betaine mezomere[11-13].

I

SIDNONE

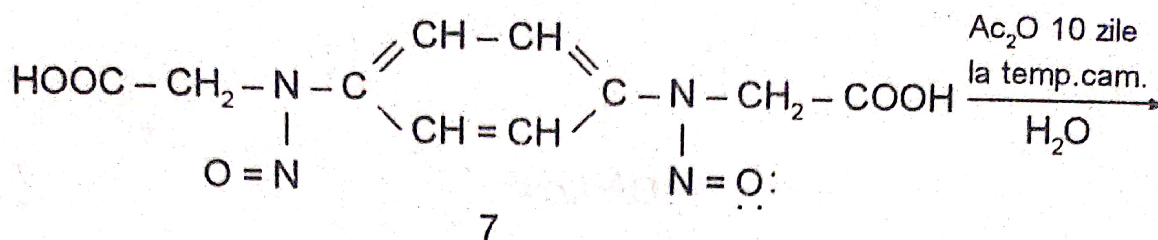
I.1. Sinteza sidnonelor

Primul reprezentant al SIDNONELOR (6) 3-fenil-sidnona sau mai pe scurt fenil-sidnona, a fost sintetizat prin heterociclicondensarea N-fenil-N-nitrosoglicinei (5) sub acțiunea deshidratantă a anhidridei acetice:

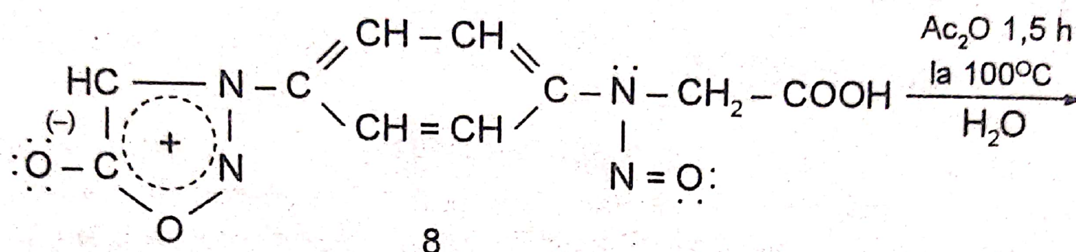


Reacția se realizează la temperatura camerei în exces de anhidridă acetică în timp de 15-30 zile în timp ce la temperatura de 100°C reușita are loc în decurs de 2 ore. Acidul percloric catalizează această reacție; adăugarea cîtorva picături de $HClO_4$ 70% la un amestec de (5) și anhidridă acetică are ca efect grăbirea reacției, sinteza lui (6) realizîndu-se în 30 minute[14]; s-au folosit și alți agenți deshidratați cum au fost: anhidrida trifluoroacetică[15], amestec de benzensulfoclorură și fosgen[16], fosgen în mediu de cloroform[17], clorură de tionil și piridină[18], dialchil sau diarilcarbodiimide[19].

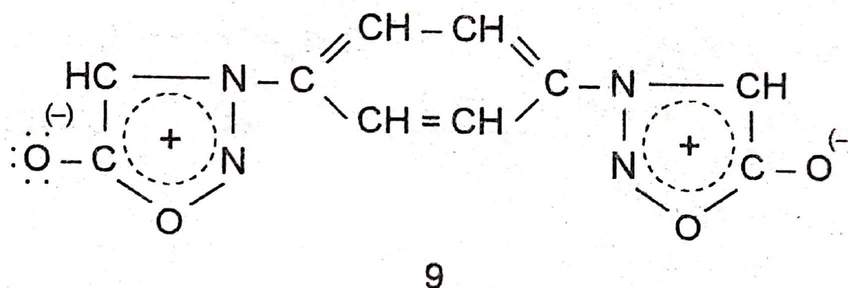
S-a constatat că reacția discutată reprezintă o reacție cu caracter general fiind sintetizate sidnone cu formula (3) în molecula cărora R poate fi alchil, aril dar nu hidrogen iar R' alchil, aril și chiar atom de hidrogen; ambii substituienți pot fi membri ai unui ciclu alifatic de asemenea pot conține grupări OH, OR, COOH, COOR, CN, etc. S-au sintetizat și bis-sidnone pornind de la dinitrozoderivații corespunzători[20] prin reacția de heterociclocondensare în două etape:



7

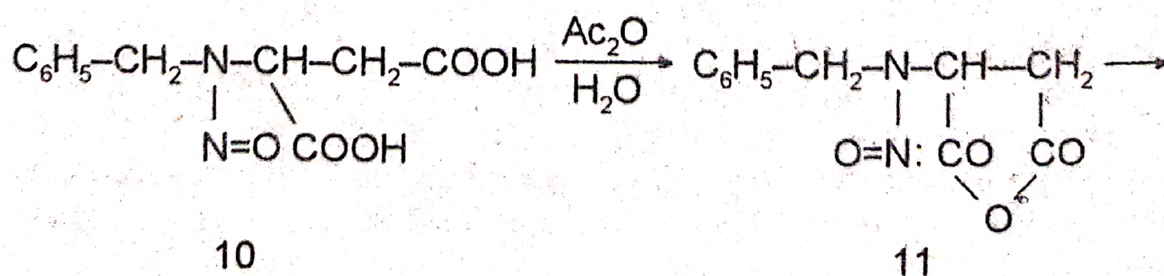


8

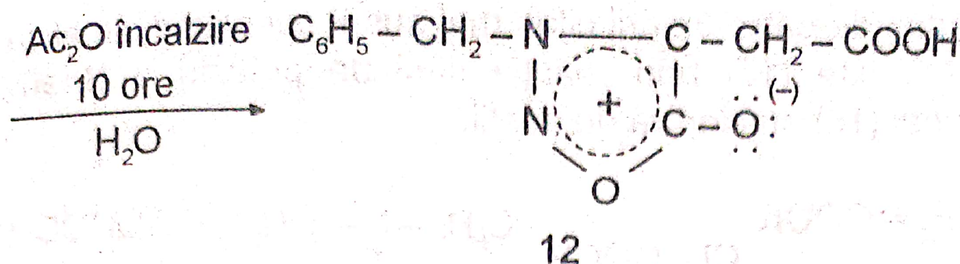


9

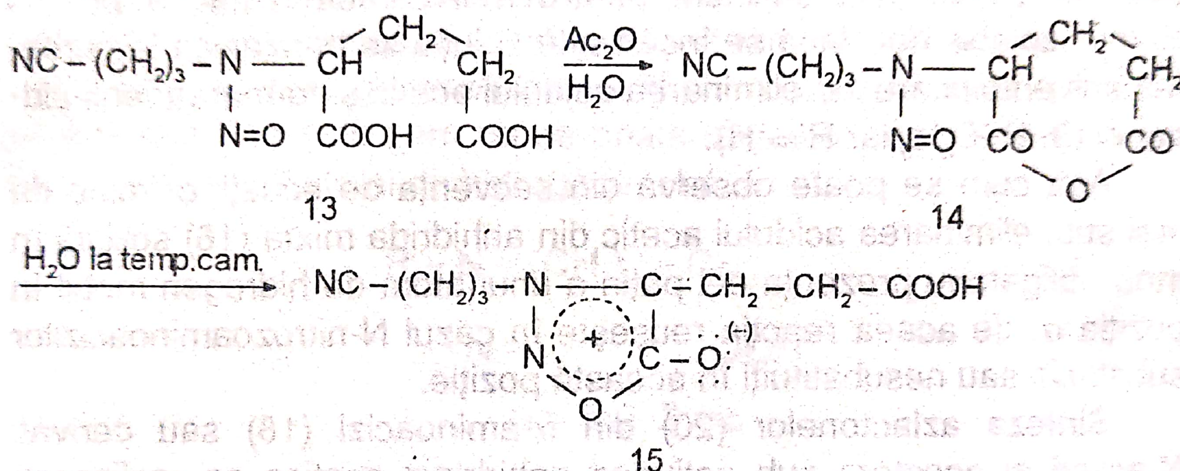
Faptul că în faza a doua a sintezei bis-sidnonei (9) ciclizarea solicită condiţii mai energice este o dovadă a influenţei dezactivante a heterociclului mezoionic care se transmite prin intermediul nucleului benzenic. Prezenţa unei grupări carboximetilice la atomul de carbon din poziţia 2 a N-benzil-N-nitrozo-glicinei (10) face ca, în prima etapă a reacţiei aşteptate efectuată în condiţii obişnuite, să se obţină anhidrida succinică substituită (11) care în condiţii energice, încălzire în anhidridă acetică timp de 10 ore, a condus la sidnona 3,4-disubstituită (12)[21]:



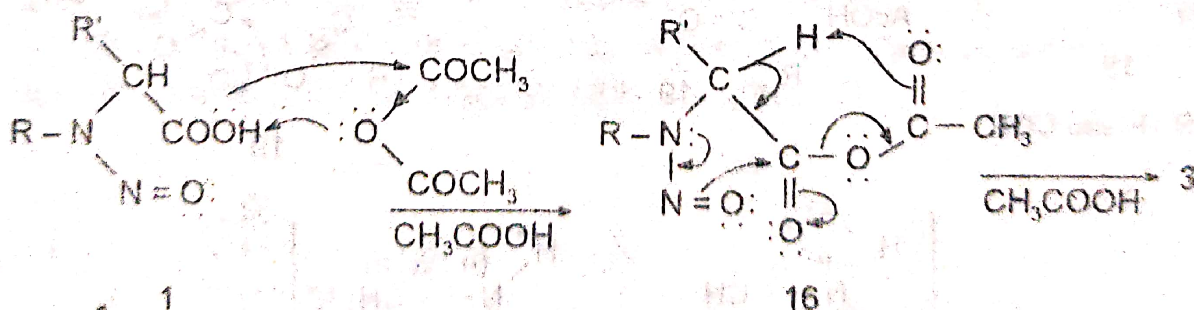
10 11



Acelaşi autor F.H.Stewart reuşeşte sinteza sidnonei 3,4 – disubstituite (15) în condiţii blînde, fără încălzirea anhidridei glutarice monosubstituite (14) care a fost preparată din acidul substituit corespunzător (13)[22]:

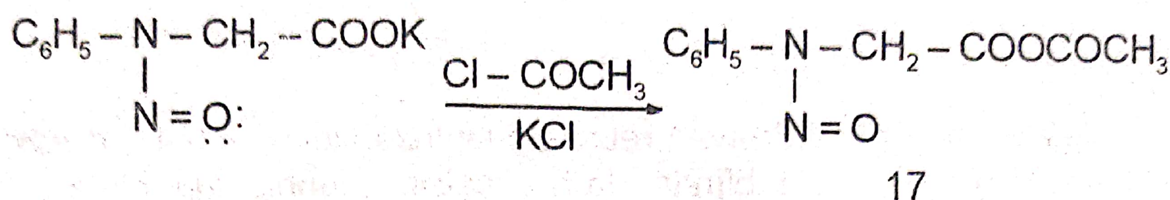


Mecanismul reacţiei prezentate în acest capitol a fost studiat de BAKER şi colaboratorii[18] care a propus formarea unei anhidride mixte (16) prin interacţiunea dintre anhidrida acetică şi aminoacidul disubstituit (1):



Eliminarea acidului acetic din andrida mixtă (16) se realizează în condiţiile de lucru printr-un transfer electronic redat prin săgeţile curbe redate în structura lui (16) conducînd la sidnonele (3).

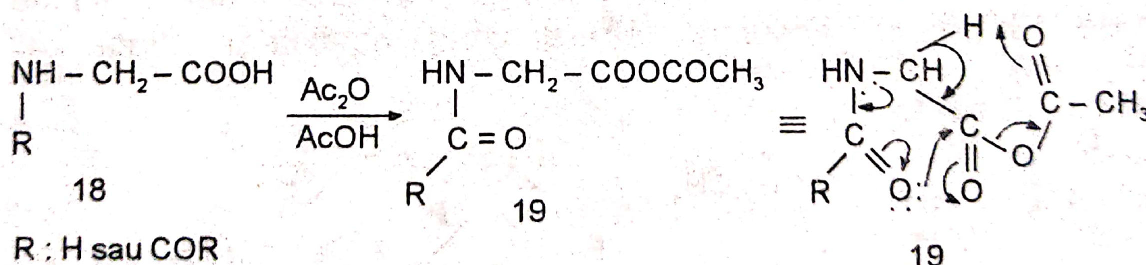
Argumentul adus de către autorii citaţi mai sus îl constituie sintetizarea anhidridei mixte (17) prin reacţia sării de potasiu a N-fenil-N-nitrozo-glicinei (18) cu clorura de acetil:

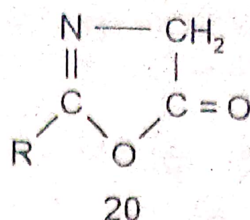


Anhidrida mixtă (17) a putut fi păstrată la temperatura camerei timp de cîteva zile, suficient pentru a fi caracterizată ca produs chimic izolabil, dar dacă se încălzeşte soluţia sa benzenică la fierberea solventului are loc eliminarea acidului acetic şi formarea fenil-sidnonei (3, R=C_6H_5 iar R' = H).

Aşa cum se poate observa din secvenţa de ecuaţii chimice de mai sus, eliminarea acidului acetic din anhidrida mixtă (16) solicită în mod obligatoriu prezenţa cel puţin a unui atom de hidrogen mobil în poziţia α, de aceea reacţia reuşeşte în cazul N-nitrozoaminoacizilor substituiţi sau nesubstituiţi în această poziţie.

Sinteza azlactonelor (20) din α-aminoacizi (18) sau derivaţi N-acilaţi ai acestora sub acţiunea anhidridei acetice se realizează într-o reacţie analoagă „via" (19) care este o anhidridă mixtă:



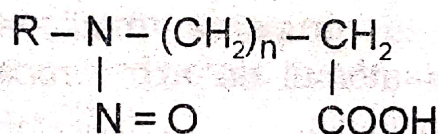


20

azlactonă substituită sau Δ^2-oxazolinona-5

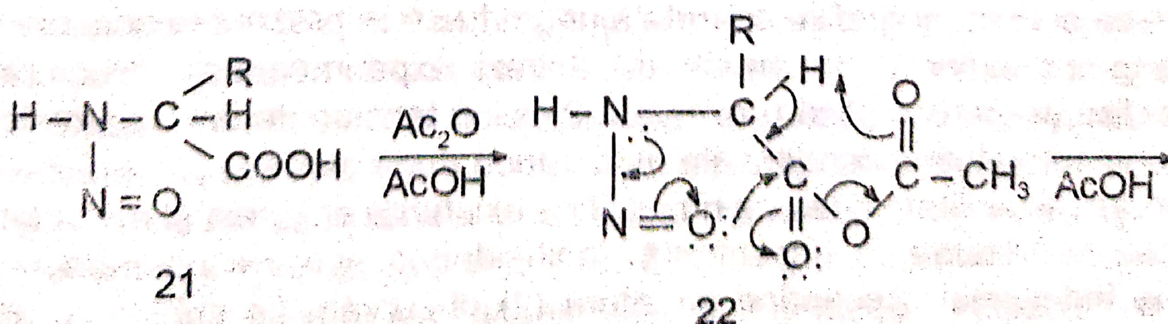
Se poate generaliza situaţia în care heterociclul sidnonic nu poate fi sintetizat: *dacă atomul de carbon* dintre cele două grupări reactive ale unui aminoacid (NH_2 şi COOH) *este disubstituit* cu substituienţi care nu sînt hidrogen, chiar dacă anhidride mixte de tipul (16) sau (19) se formează acestea nu pot elimina acid acetic.

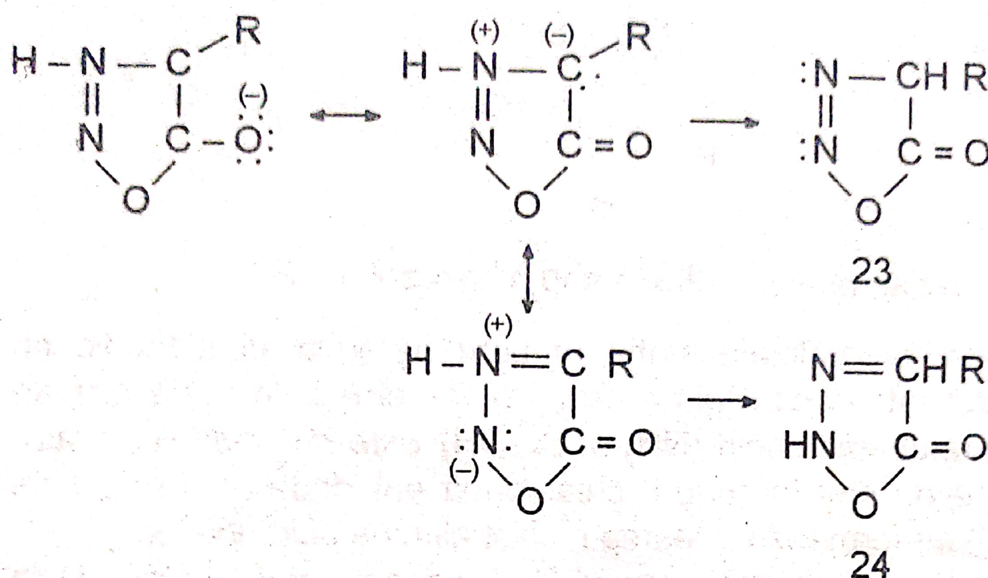
- *dacă formula generală* a unui N-nitrozoaminoacid este (21) în care n este diferit de zero nu se poate obţine o sidnonă chiar dacă poziţia α avem 2 atomi de hidrogen mobil:



n = 1, 2, 3 etc.

Rezultă din cele două observaţii de mai înainte că, reuşita sintezei sidnonelor este o caracteristică a α-aminoacizilor N-nitrozaţi şi nu a oricărui aminoacid. În cazul N-nitrozo-α-aminoacizilor nesubstituţi la azotul aminic (21) nu se obţin sidnone ci Δ^2-1,2,3-oxadiaolinona-5 (23) în echilibru cu Δ^3-1,2,3-oxadiazolinona-5 (24) prin intermediul anhidridei mixte (22) după aceeaşi schemă generală de eliminare a acidului acetic printr-un transfer ciclic de electroni:





Nu s-au obţinut sidnone pornind de la α-aminoacizi substituiţi la azot cu substituienţi din clasa piridinei[23,24] deoarece aceştia suferă reacţia de nitrozare la gruparea metilenactivă din molecula 2-piridilglicinei şi nu la atomul de azot probabil datorită efectului dezactivant al azotului piridinic.

I.2. Structura sidnonelor

Aşa cum arătam în capitolul introductiv, încercările de a reda din punct de vedere structural aranjarea corectă a atomilor în molecula sidnonelor (2) ca şi a nitronelor (4) au condus la structurile mezo-merice (3) respectiv (4_b) care justifică şi termenul inventat de *compus mezoionic.* Acest fapt este un rezultat al controverselor apărute în literatura anilor 1938-1968, în majoritatea manualelor de specialitate ca şi în monografiile apărute ajungîndu-se în prezent la acceptarea propunerilor argumentate de dovezi experimentale. Structura biciclică (2) care implică prezenţa a 2 cicluri tensionate unul triatomic şi unul tetraatomic condensate încă aduce după cunoştinţele noastre o mare instabilitate ceea ce nu justifică existenţa acesteia şi mai mult chiar, stabilitatea sa accentuată, fenil-sidnona poate fi păstrată un timp îndelungat. Acceptînd structura (2) observăm că substanţa ar

trebui să prezinte activitate optică, avînd un centru de chiralitate la atomul de carbon hibridizat sp^3 nefiind confirmate atît privind activitatea optică cît şi structura ciclică.

J.P.E.Simpson[25] propune structura (25) ca o primă alternativă a lui (3) care revendică pentru fiecare atom numărul 1 sau 2 care reprezenta electronii cu care participă la realizarea ansamblului electronic integral:

R' C 1 C–O: 1 1 R–N 2 1 2 O: N

25

sau

R' C C–O: R–N + O N

26

Reprezentarea redată de structura (26) reprezintă un simbol particular care poate fi înţeles ca un mezomer al structurilor limită cu sarcini localizate care pot fi nu doar dipolare (ca în structurile limită (3_{a-f}) ci chiar şi tetrapolare ca în (27_{a-b}):

(+) R–N═C–R' (–):N: C–O:(–) O (+)

27_a

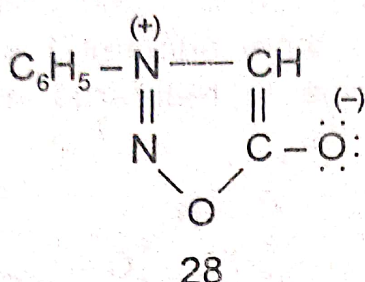
⟷

(+) (–) R–N—C–R' :N C–O:(–) O (+)

27_b

Datorită imposibilităţii reprezentării sidnonelor printr-o structură care să posede doar legături covalente în înţelesul legăturilor clasice simple, duble, triple carbon-carbon sau carbon-heteroatom, a apărut necesitatea inventării unui concept care să justifice hibridul de rezonanţă ale numeroaselor structuri polare, dipolare şi tetrapolare: (numai în lucrarea originală s-au arătat 12 structuri de acest tip[26]) aşa a apărut noţiunea de compus MEZOIONIC care a fost acceptată mai mult sau mai puţin unanim de comunitatea organicienilor.

A.R.Katritzky[27] face cîteva observații privind nomenclatura sidnonelor propunînd de exemplu pentru 3-fenil-sidnona (28) denumirea de *anhidro-hidroxid al 5-hidroxi-3-fenil-1-oxa-2,3-diazoliu:*

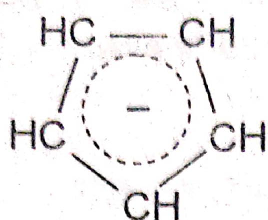


(justificarea acestei alegeri poate fi realizată imaginînd compusul hidratat care va avea denumirea aceeași fără „*anhidro*")

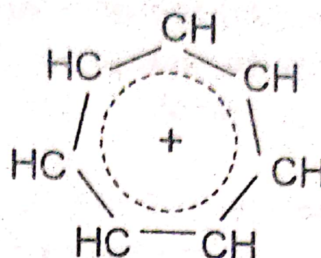
Calculele de orbitali moleculari aplicate moleculei sidnonei au arătat atît densitatea electronică, distribuția de sarcină, cît și ordinul de legătură din nucleul sidnonic; avînd în vedere aceste calcule după care sidnonele respectă *condiția de aromaticitate* privind regula lui Hückel (nr. electronilor din ciclu este egal cu 4n + 2 cînd n=1 acesta devine 6 se asigură *sextetul aromatic* de aici se poate trage concluzia că ciclul sidnonic prezintă caracter aromatic).

Așa cum putem observa din formula (25) în care se considera doar legăturile simple la care participă atomii din molecula compusului comentat, se scriu cifrele 1 și 2 care atestă participarea la ansamblul molecular de către atomii componenți cu un electron sau doi electroni; asigurîndu-se „*sextetul aromatic*" un electron de la atomul legat cu oxigenul exociclic trece la acesta din urmă pe care-l transformă în ion negativ în timp ce inelul heteropentaatomic va purta sarcina pozitivă ca în structura mezomerului (3).

Cunoaștem că toți compușii aromatici posedă cicluri de cinci, șase sau chiar șapte atomi de carbon care posedă „sextet aromatic" distribuit pe întreg ansamblul ciclic. Ciclul trebuie să fie planar sau aproape planar și trebuie să aibă o mare energie de conjugare. Aceste condiții sînt recunoscute cel mai bine în cazul benzenului care a fost și rămîne cea mai studiată combinație organică. În cazul carbanionului de ciclopentadienil fiecare ansamblu de atomi CH contribuie la conjugarea neîntreruptă cu cîte un electron iar „*sextetul aromatic*" se asigură prin acceptarea, cîștigarea unui electron de aceea caracter aromatic prezintă carbanionul cu structura (29):

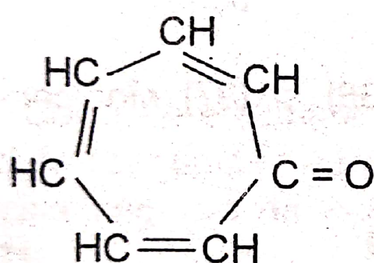


29

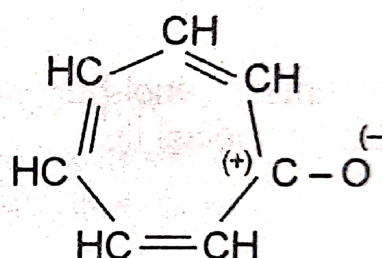


30

În cazul carbocationului de tropiliu (ciclopheptatrieniliu) (30) *„sextetul aromatic"* este asigurat de pierderea unui electron de către unul din atomii ciclului heptaatomic; sarcina pozitivă a izociclului heptaatomic poate fi neutralizată de către un anion de bromură de exemplu, dar mai poate fi, ca în troponă asigurată de atomul de oxigen dublu legat (31) a cărei structură limită poate fi (32):

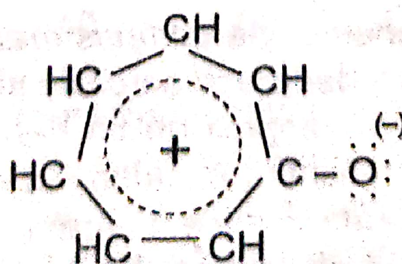


31



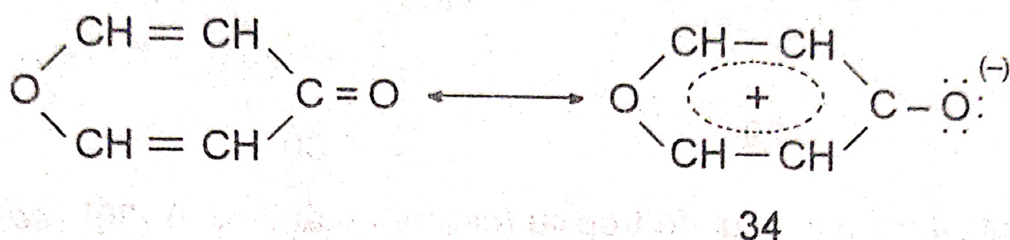
32

Cu toate că tropona poate fi reprezentată prin mezomerul (33) la care izociclul heptaatomic prezintă „Sextetul magic aromatic" iar sarcinile opuse sînt separate, deoarece poate fi în mod mai mult decît satisfăcător scrisă sub forma legăturilor clasice simple, duble homo şi heteroatomice, ea nu este inclusă în categoria compuşilor mezoionici:

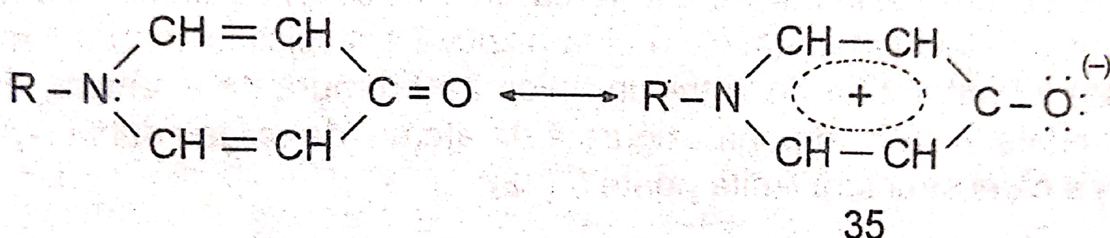


33

În mod aparent reprezentarea sidnonelor sub forma mezomerului (3) pare foarte apropiată de structura γ-pironei (34) ca şi a γ-piridonei (35):

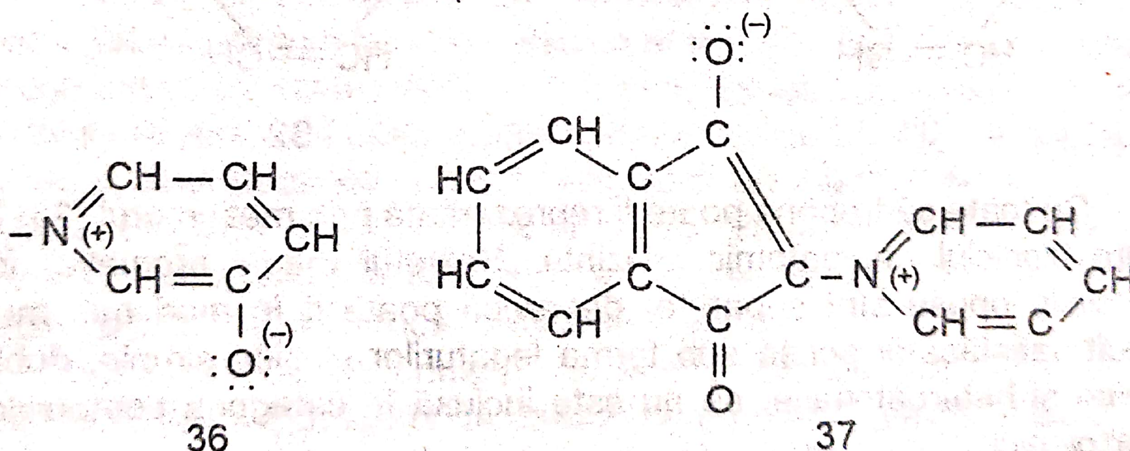


34



35

în mod similar „enol-betainele" de tipul (36) şi (37) sînt compuşi amfionici de acelaşi tip:

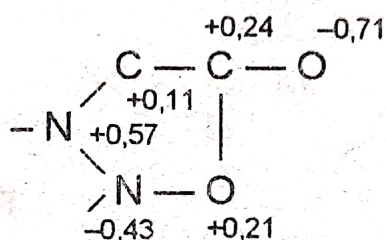


36 37

În sensul strict al denumirii de *compus mezoionic* substanţele de mai sus nu se încadrează deoarece sarcinile sînt fixate în mod decisiv, ele pot fi considerate compuşi de tip betaine mezomerice[9], reţinînd ideea după care menţinem în categoria compuşilor mezoionici exclusiv heterociclurile pentaatomice a căror structură electronică nu se poate reda în mod „satisfăcător" printr-o unică reprezentare a legăturilor prin legături covalente clasice.

Considerăm că structura compuşilor mezoionici este redată cel mai corect de către mezomerul (3) care asigură şi aromaticitatea compuşilor mezoionici reliefată prin reactivitatea chimică caracteristică acestei categorii de compuşi organici.

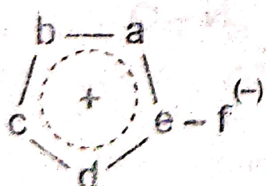
Distribuţia formală de sarcină a diferiţilor atomi din molecula ciclului sidnonic a fost calculată prin metodele de calcul ale chimiei cuantice. Rezultatele obţinute de către Hill şi colaboratorii[28] sînt redate în formula (38):



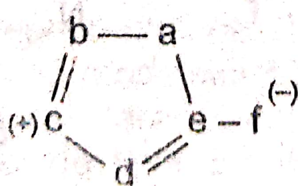
38

Calculele efectuate relevă un caracter amfionic sarcina pozitivă fiind de aproximativ +0,7 centrată în ciclul sidnonic compensată de o sarcină negativă de acelaşi ordin de mărime la oxigenul exociclic (0,71).

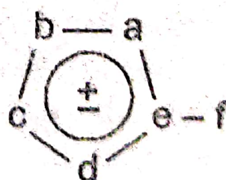
Menţionăm că literatura de specialitate include şi alte notaţii pentru sistemul în discuţie, redate în general sub forma reprezentărilor (39, 40, 41 şi 42):



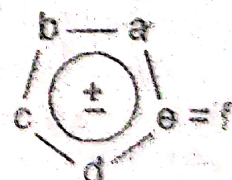
39



40



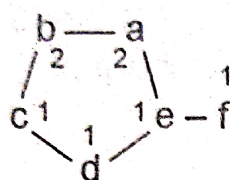
41



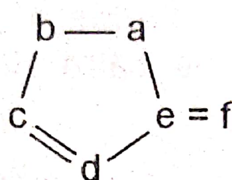
42

în care a, b, c, d, e, f reprezintă atomi sau chiar grupări de atom care sînt atomi de carbon sau heteroatomi; aşa cum arătam mai înainte, reprezentarea (39) este cea mai acceptată deoarece justifică şi caracterul aromatic al sidnonelor în calitate de compuşi mezoionici; formulele 41 şi 42 deşi se pot folosi, sînt înlocuite de mezomerul 39.

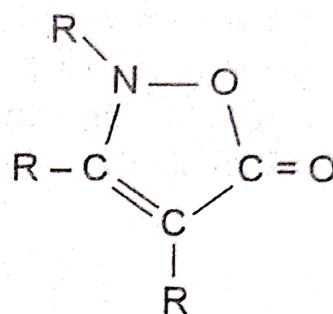
Menţinînd reprezentarea de tipul descris mai sus şi precizînd numărul de electroni cu care participă la formarea legăturilor din sistemul pentaatomic cu cifrele 1 respectiv 2, se pot scrie următoarele structuri:



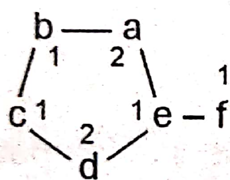
43



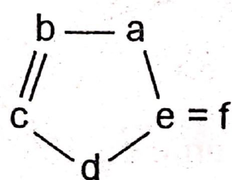
44



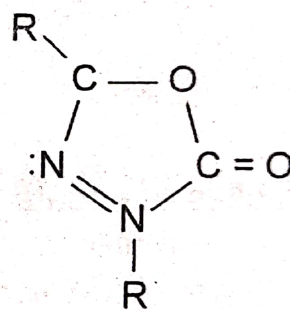
45



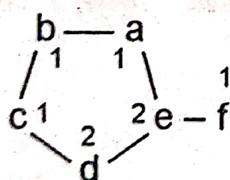
46



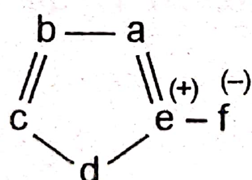
47



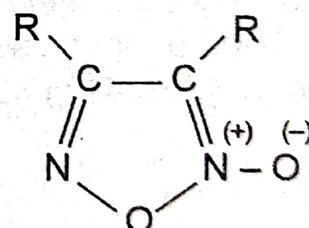
48



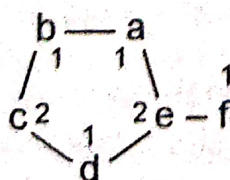
49



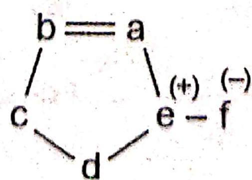
50



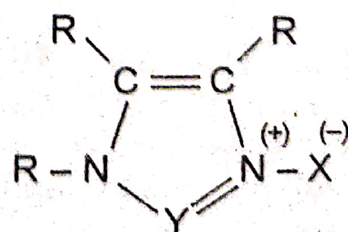
51



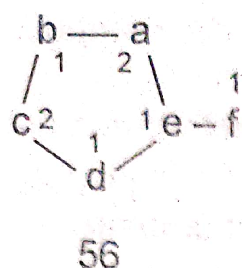
52



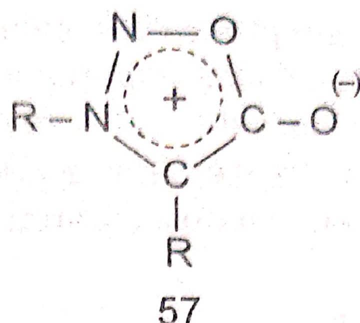
53



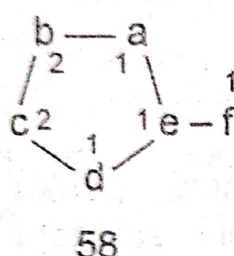
54: X = O, Y = CR
55: X = NR, Y = N



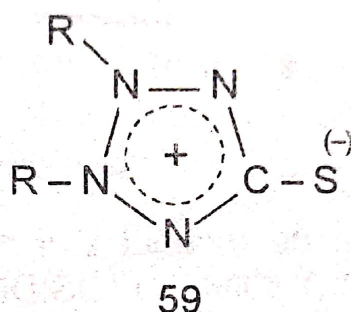
39



COMPUSI MEZOIONICI DE TIP A



39



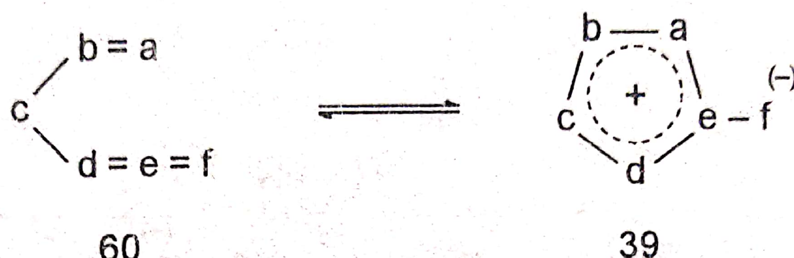
COMPUSI MEZOIONICI DE TIP B

Modelele 43, 46, 49, 52, 56 şi 58 arată care atomi se pot lega prin legătură dublă şi anume cei care posedă cîte un electron (cifra 1) situaţie care se redă în modelele 44, 47, 50, 53 în care apar dublele legături iar exemplificarea cea mai aproape de realitatea compuşilor organici este reprezentată de formulele structurale 45, 48, 51, 54, 55, 57, şi 59.

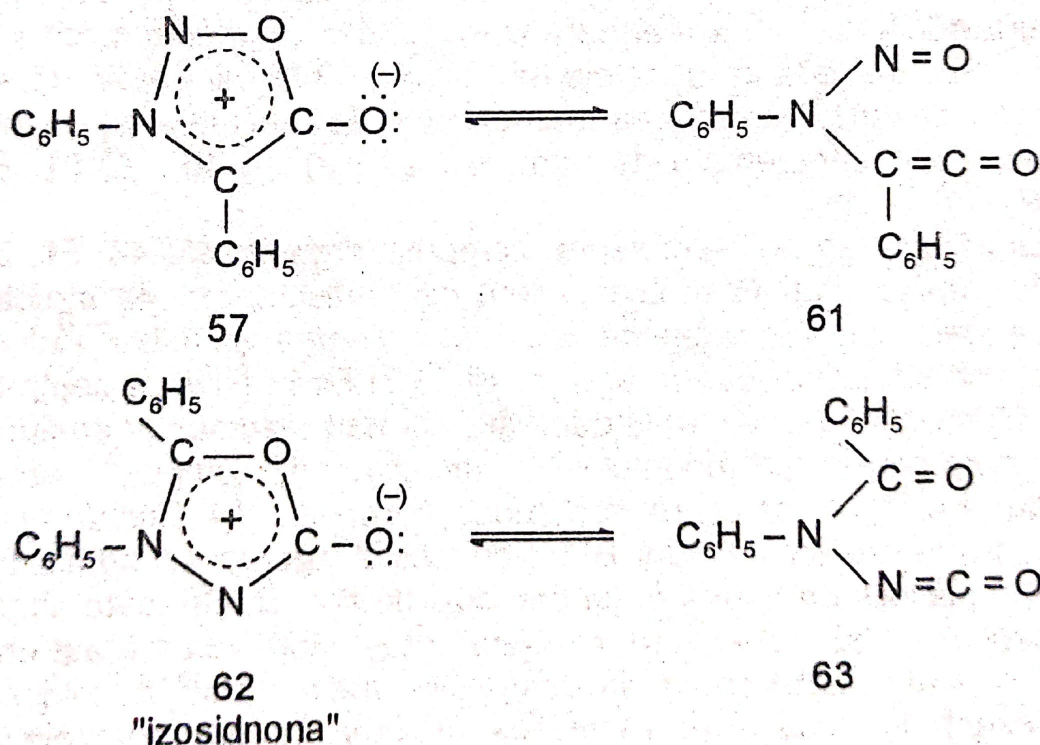
După cum se poate observa, compuşii organici 45, 48, 51, 54, 55 sînt reprezentaţi în mod suficient de „satisfăcător" de structuri clasice care implică prezenţa legăturilor simple şi duble inclusiv legături coordinative (pentru azot-oxizii 51 şi 54 în timp ce compuşii 57 şi 59 nu pot fi reprezentaţi decît sub forma mezomeriilor amfionici primii care corespund modelului 56 fiind denumiţi compuşi mezoionici de tipul A iar cei care corespund modelului 14 sînt denumiţi compuşi mezoionici de tipul B[10]. Prin calcul riguros se admit 144 structuri posibile de tipul A şi 84 compuşi de tipul B. Cu toate abaterile care au fost constatate în literatura privind încadrarea unor compuşi amfionici în categoria compuşilor mezoionici[29] se folosesc în prezent denumiri care revendică cuvîntul integral „mezoionic" pentru heterociclul la care se face referinţă. Compusul 57 în care $R = C_6H_5$ denumită N,C-difenilsidnonă se mai cunoaşte şi sub denumirea de hidroxid de anhidro-5-hidroxi-3,4-difenil-1,2,3-oxadiazoliu sau încă 3,4-difenil-1,2,3,-oxadiazolona-5 mezoionică.

Vom încerca să prezentăm cele două categorii de compuşi mezoionici raţionalizînd clasificarea acestora în tipuri distincte.

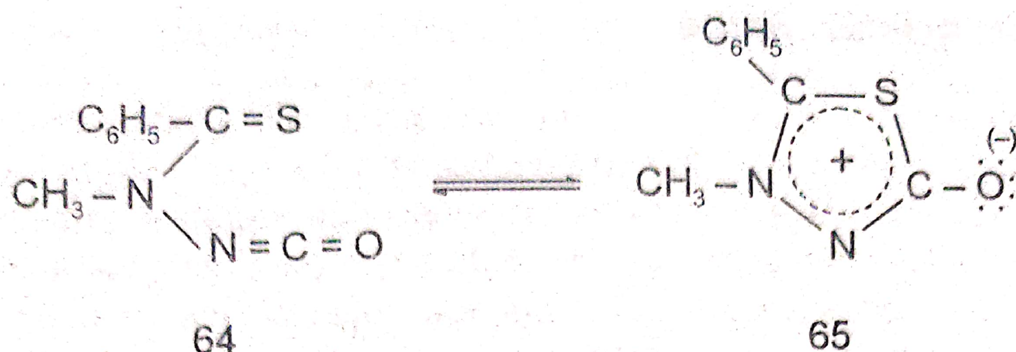
Compuşi mezoionici de tipul A se consideră moleculele organice care, formal provin din izomerul aciclic de structură (60) fiind deci izomeri de valenţă cu compuşi organici cu legături duble cumulate:



Chiar în lucrări de început sînt menţionate argumente pentru echilibrul dintre SIDNONE, IZOSIDNONE şi izomerii acestora aciclici[18,26]:

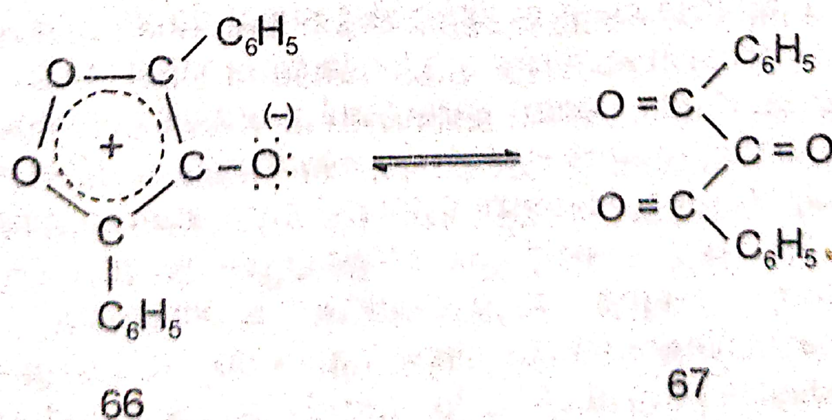


Există lucrări în care se evidenţiază din punct de vedere spectroscopic[30]: în infraroşu izomerul aciclic 64 (N=C=O: 2260 cm^{-1}) a fost bine caracterizat faţă de compusul mezoionic (65):



Din această categorie de compuşi mezoionici s-au calculat 144 de posibilităţi structurale din care au fost sintetizate 44[10] tipuri din care excludem 1,3-oxazol-5-onele mezoionici care sînt tratate separat fiind denumite de către descoperitorii lor MÜNCHNONE[31]; modelul structural este redat de formula (56) în care atomii *a* şi *c* contribuie cu cîte 2 electroni la asigurarea ansamblului electronic în timp ce atomii *b*, *d*, *e*, şi *f* contribuie cu cîte un singur electron la asigurarea cu electroni a moleculei.

Compuşi mezoionici de *tipul B* corespund formulei (58) în care, aşa cum se observă, cu cîte 2 electroni contribuie atomii *b* şi *c* în timp ce restul atomilor *a*, *d*, *e* şi *f* participă cu cîte un electron. Cu toate că s-au calculat 84 de structuri posibile avînd în vedere combinări ale atomilor de carbon, azot, oxigen şi sulf, s-au sintetizat doar 8 tipuri de compuşi care îndeplinesc condiţia de a se denumi compuşi mezoionici. Este posibil ca în acest caz, datorită izomeriei de valenţă, să fie din punct de vedere termodinamic izomerul aciclic:



I.3. Proprietăţi fizice

Sidnonele substituite cu grupări alchil, alchil-sidnonele, sînt substanţe lichide sau solide cu punct scăzut de topire: ele sînt distilabile sub vid fără a suferi descompuneri considerabile. Aril-sidnonele sînt substanţe solide cu puncte de topire care ating valori înalte (circa 300°) ceea ce justifică caracterul ionic al acestora. Solubilitatea sidnonelor este foarte bună în solvenţi aprotici dipolari (dimetilsulfoxid, dimetilformamidă, etc) mai puţin solubile în solvenţi organici obişnuiţi şi greu solubile în apă. Prezenţa grupărilor carboxilice în molecula sidnonelor le conferă solubilitate mai bună apă, eter etilic, benzen şi cloroform, clorură de metilen.

În spectrele înregistrate ale sidnonelor se remarcă următoarele particularităţi:

1. Cea mai intensă vibraţie a grupării carbonilice înregistrarea la sidnone este cea din domeniul 1718-1770 cm^{-1}, care, comparată cu banda carbonilului din lactone (1740 cm^{-1}) respectiv cu cea din tropone (1635 cm^{-1}) pare să contrazică structura mezoionică. O caracteristică interesantă a sidnonelor monosubstituite o constituie banda legăturii C-H din poziţia 4 care apare la circa 3190 cm^{-1}, care dispare în cazul sidnonelor disubstituite[32]; alte benzi apar la 700-1000 cm^{-1}.

Menţionăm că nu s-a realizat, încă, un studiu sistematic privind analiza spectrală în infraroşu a sidnonelor probabil datorită atribuirii ca legătură dublă exociclică grupării carbonil din lucrarea citată, oricum structura bicliclică propusă de către descoperitorii sidnonelor (2) nu poate fi admisă chiar şi din acest punct de vedere, deoarece absorbţia carbonilului β-lactamic are loc la circa 1818 cm^{-1}.

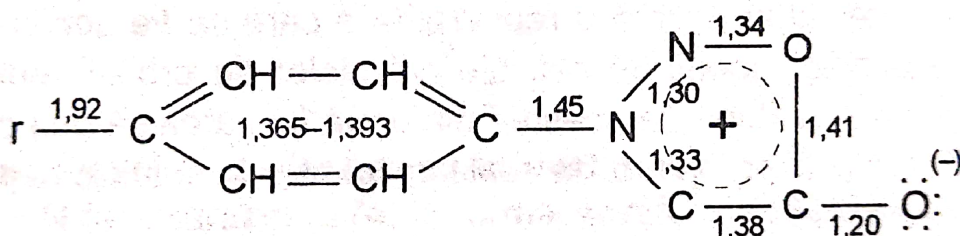
2. Dovezi evidente pentru caracterul aromatic al sidnonelor au fost aduse din interpretarea *spectrelor electronice în domeniul ultraviolet* ale N-ciclohexil şi N-benzil-sidnonei care arată o bine definită absorbţie la 292 nm[26]; poziţia şi intensitatea benzii caracteristice sistemului aromatic reprezintă o extindere a conjugării cu nucleul benzenic în cazul N-fenilsidnonei la valoarea de 310 nm cu un coeficient de extincţie de 8.000. În cazul în care sidnona este 3,4-difenilsubstituită deplasarea maximului de absorbţie este şi mai

pronunțată ajungînd la valoarea de 350 nm; acest fapt constituie un argument în atribuirea caracterului aromatic sistemului mezoionic al sidnonei.

3. *Spectrele de rezonanță magnetică nucleară*[24] prezintă valori mari pentru atomul de hidrogen din poziția 4 a 3-fenilsidnonei (δ=6,78 ppm) privind dezecranarea provocată de un ciclu cu caracter aromatic, semnal care apropie poziția acestuia de semnalele atomilor de hidrogen aromatici.

4. *Dipolmementul* sidnonelor are o valoare ridicată (între 5 și 7 D)[26,10] ceea ce justifică distanțarea accentuată dintre sarcinile opuse ca în cazul betainelor de tip γ-pironic.

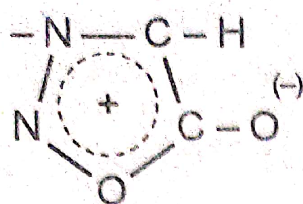
5. Studiile cu *raze x* efectuate pe cristale de arilsidnone[24] a condus la concluzia că sistemul sidnonic ca și legătura exociclică CO sînt planare iar distanțele interatomice sînt redate în formula de mai jos[33](68):



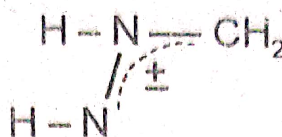
68

Și în acest caz există o observație de precizat și anume faptul că distanța dintre carbonul ciclului sidnonic și atomul de oxigen exociclic corespunde unei duble legături carbonilice nu este în acord cu propunerea unei structuri care să revendice un caracter de legătură simplă așa cum se revendică pentru anionii fenolați.

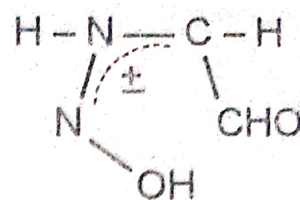
6. Așa cum arătam mai înainte (p.13) calculele de orbitali moleculari efectuate asupra moleculelor sînt în acord cu atribuirea unei densități de sarcină negativă atomului de oxigen exociclic. Într-o lucrare mai recentă[34] sînt redate datele orbitalilor de frontieră obținute din calculul asupra compusului „părinte" (69), valori comparate cu ale unei azometinimine (70) și ale 3-formil-1-hidroxi derivatului corespunzător aciclic (71):



69



70



71

Calculele indică o polarizare a grupării carbonilice, atomul de oxigen exociclic de asemenea arată o sarcină negativă parțială; în ceea ce privește atomul de azot din poziția 2 precum și carbonul din poziția 4, calculele prevăd pentru azot atît sarcină pozitivă cît și negativă în timp ce pentru atomul de carbon capătul dipolului este doar negativ. Aceste calcule sînt de folos mai ales pentru raționalizarea cicloadițiilor de tip1,3-dipolare care cunosc în cazul acestui tip de compuși mezoionici o atenție deosebită.

Cu toate că nu există o reprezentare care să fie confirmată de datele analizelor spectrale sau ale calculelor de orbitali moleculari, merită a preciza ideea că acestea din urmă încearcă să dea o soluție cît mai veridică, apropiată de realitate pentru această categorie de compuși organici.

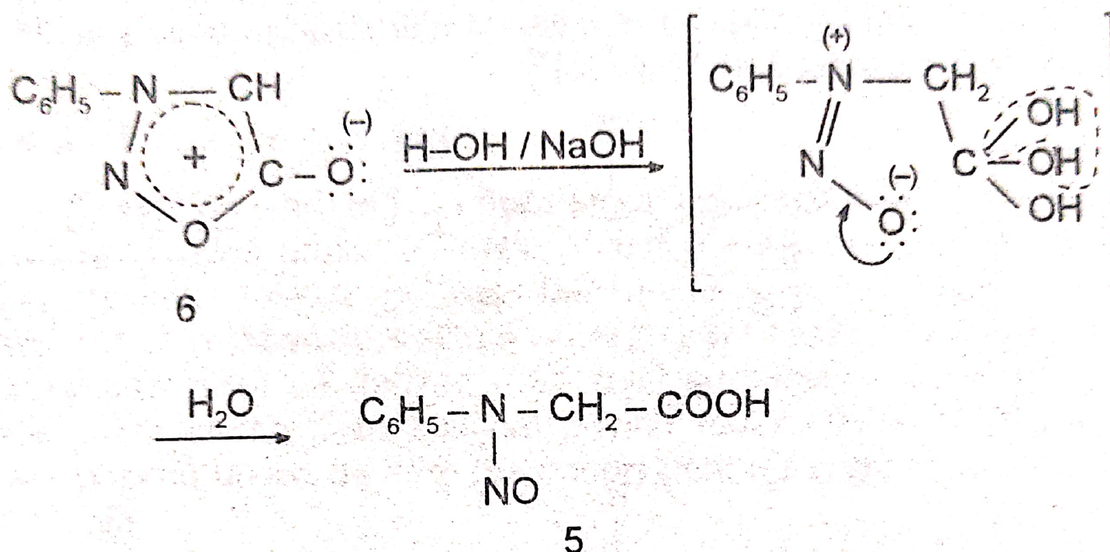
Vom vedea în continuare reactivitatea chimică a acestei categorii de compuși aromatici, mai ales insistînd asupra influenței reciproce a ciclurilor cu caracter aromatic din fenilsidnone.

I.4. Proprietăți chimice

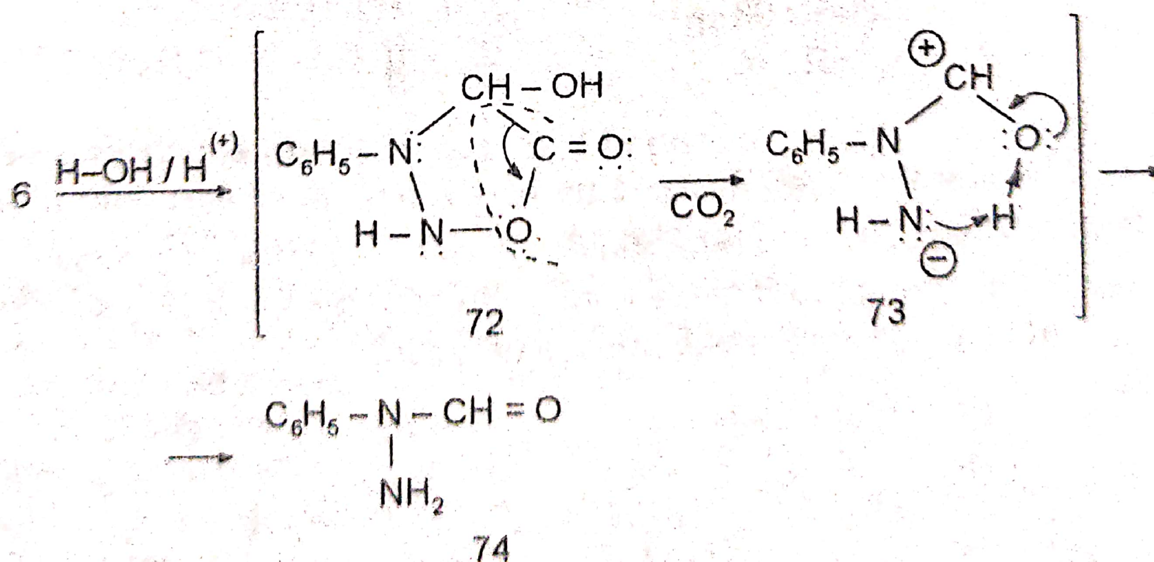
Reactivitatea chimică a sidnonelor argumentează în modul cel mai concludent caracterul deosebit al acestui tip de γ-lactone care funcționează ca acceptor de electroni în reacție cu diferiți donori sau reactanți nucleofili. Includerea sidnonelor în categoria dipolilor 1,3 de către R.Huisgen[35,36] ilustrează capacitatea acestora de a conduce la o mare varietate de compuși heterociclici greu sau imposibil de preparat pe alte căi.

I.4.1. Reacţia de hidroliză

3-Fenilsidnona a putut fi recristalizată din apă; sub acţiunea hidroxizilor alcalini şi a acizilor minerali reacţia de hidroliză conduce la deciclizarea sa obţinîndu-se compusul nitrozic iniţial prin scindarea legăturii O–C din poziţiile 1-5:



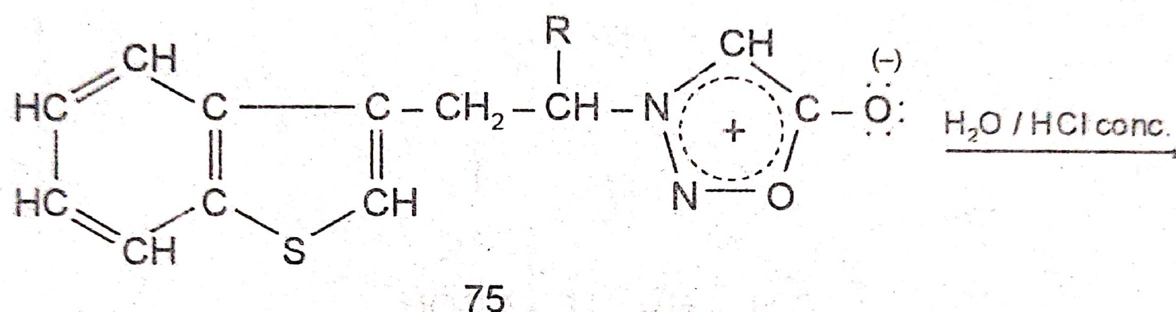
Dacă reacţia se efectuează în mediu acid, hidroliza conduce la N-formil-N-fenilhidrazină (74) în urma scindării legăturilor 1-2 şi 4-5 avînd loc deci o decarboxilare:



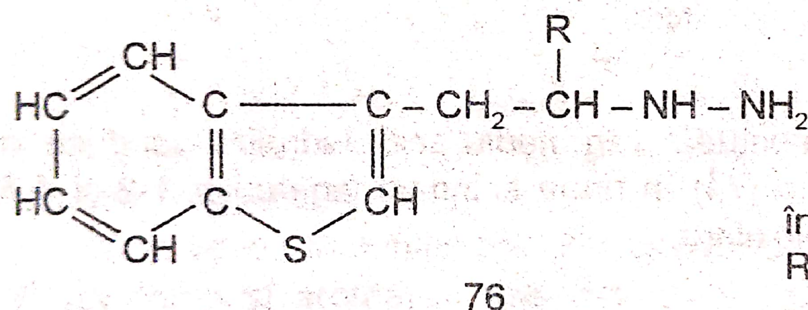
Reacţia de adiţie a apei poate fi considerată o adiţie de tip 1,3 la (6) care tinde spre structura canonică de tip (3_d, pag.3). Folosind un

exces de acid clorhidric la refluxarea în apă a lui (6) s-a obținut fenilhidrazina avînd loc în continuare și scindarea legăturii 3-4 din ciclul inițial sidnonic.

Sinteza derivaților monoalchilici ai hidrazinei reprezintă, pe calea de mai sus, o metodă valoroasă pentru prepararea unor substanțe din această clasă cu acțiune hipotensivă (76), fapt prezentat într-o lucrare care justifică utilitatea reacției de hidroliză în cataliză acidă a sidnonelor 3-substituite de tipul (75)[37]:



75

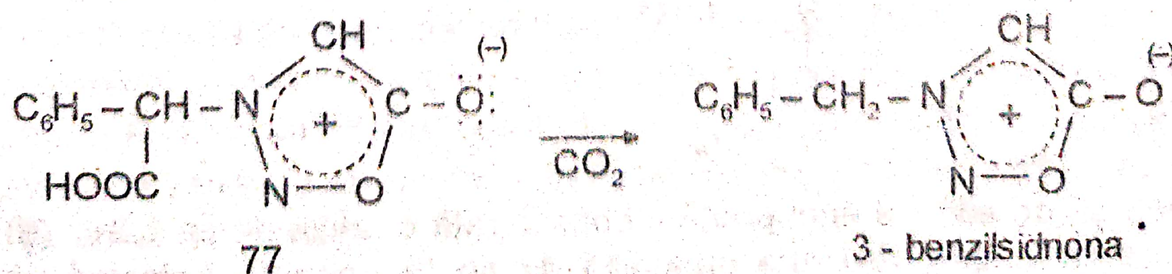


76

în care (75 și 76):
R = H, CH_3, C_2H_5,
n–C_3H_7; i– C_3H_7, n–C_4H_9

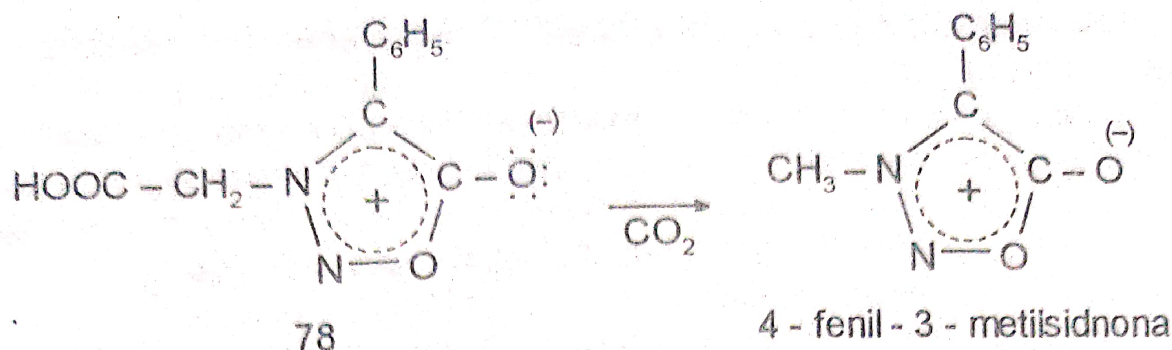
1.4.2. Reacția de piroliză

Efectul activant al heterociclului sidnonic a fost pus în evidență în reacțiile de decarboxilare pe care le suferă sidnonele (77) și (78) atunci cînd se încălzesc peste punctul de topire:



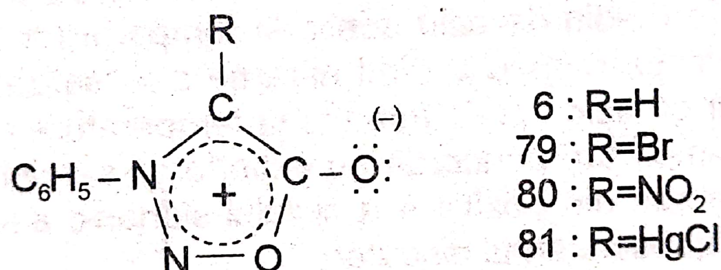
77

3 - benzilsidnona



I.4.3. Reacţii de substituţie

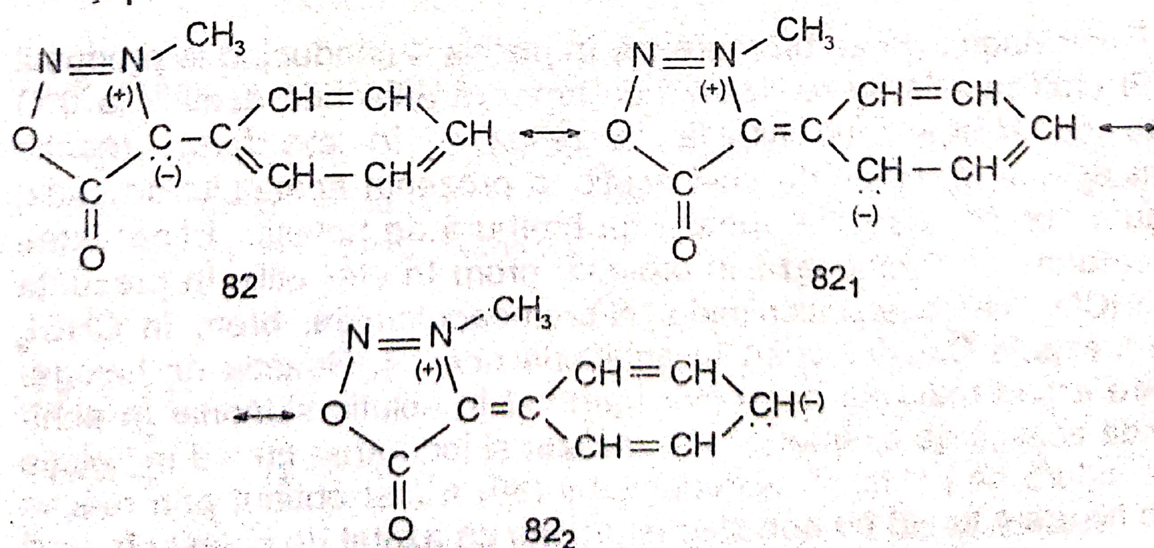
Atomul de hidrogen din poziţia 4 a 3-fenilsidnonei (6) are o comportare identică unuia aromatic putînd fi substituit uşor, în condiţii similare celor folosite în cazul benzenului şi a derivaţilor acestuia. Această asemănare constituie un argument major pentru reprezentarea sidnonelor ca derivaţi mezozoici cu caracter aromatic[26]; cele mai multe lucrări s-au publicat privind reactivitatea 3-fenilsidnonei care posedă un loc de atac (ca donor) pentru acceptori sau reactanţi electrofili:



3-Fenilsidnona (6) se bromurează în poziţia 4 conducînd la produsul (79) cînd reacţia se realizează cu brom în anhidridă acetică la 0°C sau cu N-bromosuccinimida la refluxare în cloroform; reacţia reuşeşte şi în mediu de acid acetic în prezenţa acetatului de sodiu sau cu brom în soluţie apoasă de bromură de potasiu. Eficacitatea bromurării se diminuează în ordinea: brom în eter etilic în prezenţa $NaHCO_3$, N-bromosuccinimida, N-bromoacetamida, brom în $CHCl_3$ în prezenţa $CaCO_3$, brom în anhidridă acetică. Reacţia de halogenare a fost realizată şi cu clor barbotat în soluţia sidnonei în anhidridă acetică de asemenea s-a realizat şi iodurarea cu iod în soluţie de iodură de potasiu[33]. Nitroderivatul (80) a fost obţinut prin reacţia de nitrare a lui (6) cu amestec nitrat sau cu azotat de potasiu în acid

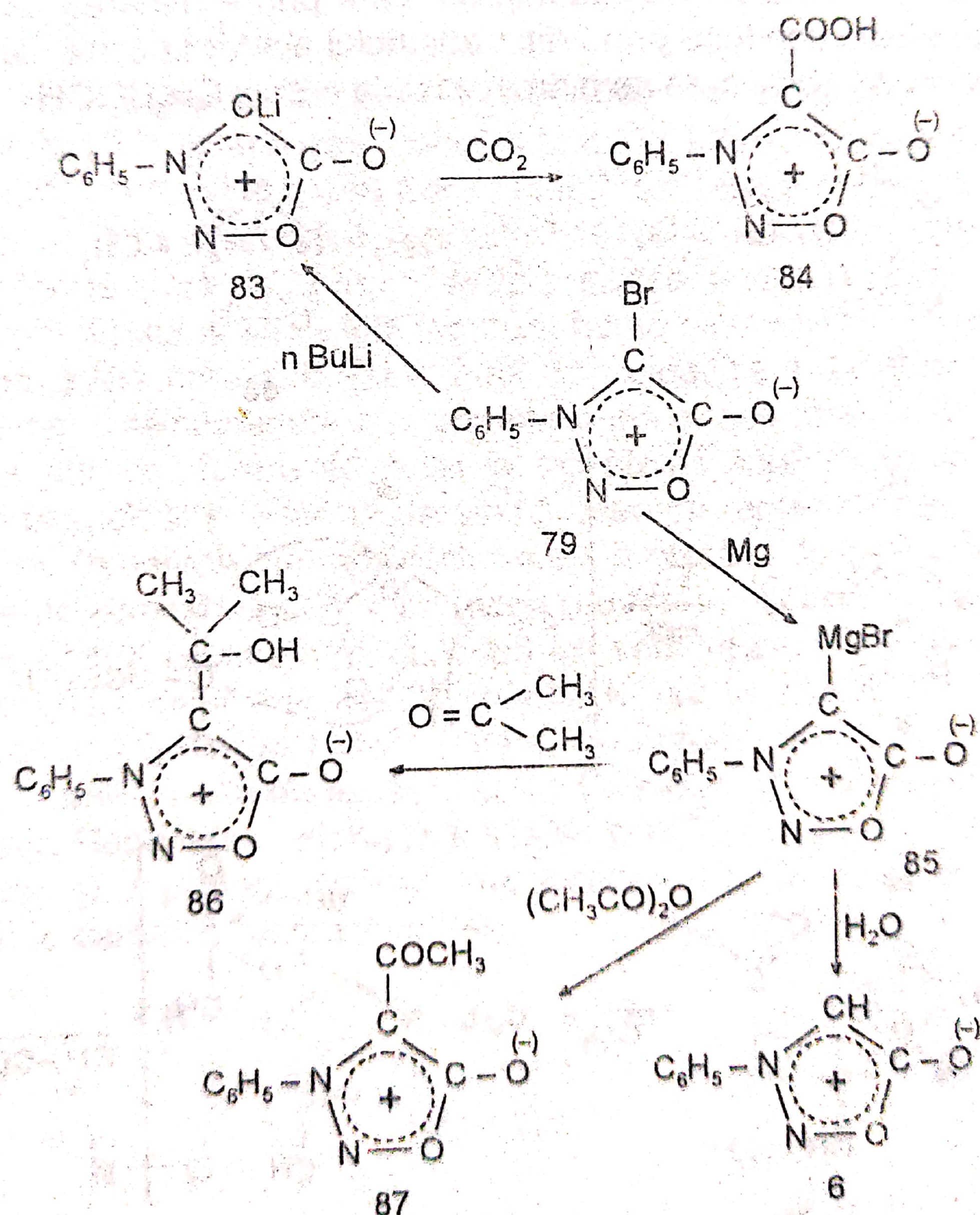
sulfuric concentrat la 0°C; compusul (81) s-a preparat prin reacţia lui (6) cu clorură mercurică.

S-au realizat şi alte reacţii de substituţie: sulfonarea cu trioxid de sulf complexat de către dioxan în mediu de 1,2-dicloroetan transformă 3-etilsidnona şi diferite 3-arilsidnone în acizii alfonici corespunzători care au fost izolaţi sub formă de săruri de bariu[32]. Tot în poziţia 4 s-a realizat acetilarea ciclului sidnonic o anhidridă acetică sub acţiunea trifluorurii de bor eterate. Oxiclorura de fosfor şi N-metilformanilida s-au utilizat pentru formilarea sidnonei (6) într-o variantă a reacţiei Vilsmeier-Haack[36]. În afară de reacţiile de substituţie electrofilă pe care le suferă ciclul sidnonic în poziţia 4 din 3-fenilsidnona (6) sînt de aşteptat reacţii similare la nucleul benzenic din substituientul propriu-zis. Faptul că acest rest fenilic nu dă reacţii de substituţie electrofilă concurente, se explică prin dezactivarea pe care o resimte datorită azotului din poziţia 3 care poate localiza o sarcină pozirivă. Cu toate acestea, în cazul 4-fenil-3-metilsidnonei (3 $R{=}CH_3$, $R'{=}C_6H_5$) gruparea fenilică din poziţia 4 este un suficient de puternic donor pentru reactant electrofil obişnuit cum ar fi cationul de nitroniu; s-au obţinut atît 4'-nitroderivatul corespunzător la tratarea cu acid azotic în mediu de acid acetic la temparatura camerei cît şi 2', 4'-dinitroderivatul respectiv cînd nitrarea s-a realizat cu amestec nitrant sau doar cu acid azotic fumans la temperatura de 0°C. Explicaţia acestei comportări concordă cu extinderea sarcinii negative de la atomul de carbon din poziţia 4 a ciclului sidnonic asupra poziţiilor orto şi para din substituientul discutat:



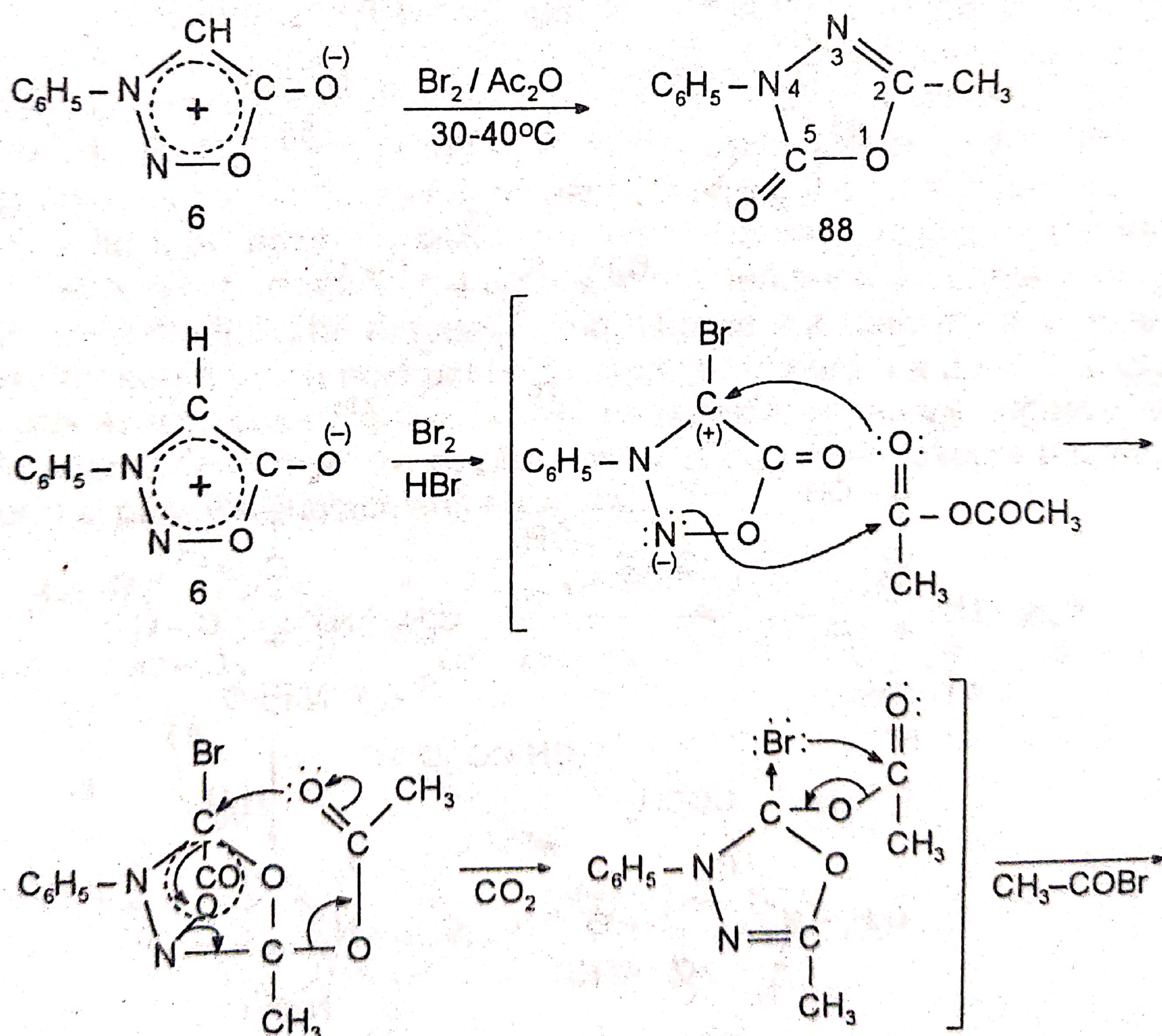
În cazul sidnonei disubstituite (82) încercările de nitrare în condiţii mai energice au condus la distrugerea ciclului sidnonic obţinîndu-se acid p-nitrobenzoic. Alte reacţii de oxidare cu $KMnO_4$ în acetonă sau H_2O_2 în acid acetic au condus la degradarea ciclului sidnonic.

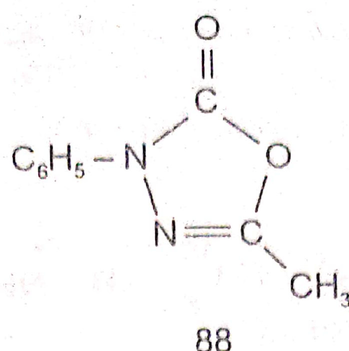
Un compus foarte mult studiat îl constituie (79) care este 4-bromo-3-fenilsidnona un compus halogenat tipic aromatic formînd uşor reactiv Grignard corespunzător sau compus organic al litiului ca în schema de mai jos:



Aşa cum se poate constata din schema prezentată, produsul (79) reprezintă o valoroasă materie primă pentru sinteza sidnonelor care conţin în poziţia 4 diferite grupări funcţionale (alcooli, cetone sau chiar acizi).

Reţine în mod deosebit atenţia o lucrare din anul 1958[39] în care produsul (79) se propune ca intermediar cert prin care se poate explica transformarea 3-fenilsidnonei în 2-metil-4-fenil-1,3,4-oxa-diazol-5-ona (88); propune o reacţie de cicloadiţie 1,3-dipolară între dipolul bromosidnonei (79) şi o legătură dublă CO din molecula anhi-dridei acetice dînd un cicloadduct din care prin eliminarea CO_2 şi a acidului acetic conduce prin adiţia anionului acetat la compusul final şi bromura de acetil care se hidrolizează la HBr şi CH_3COOH:

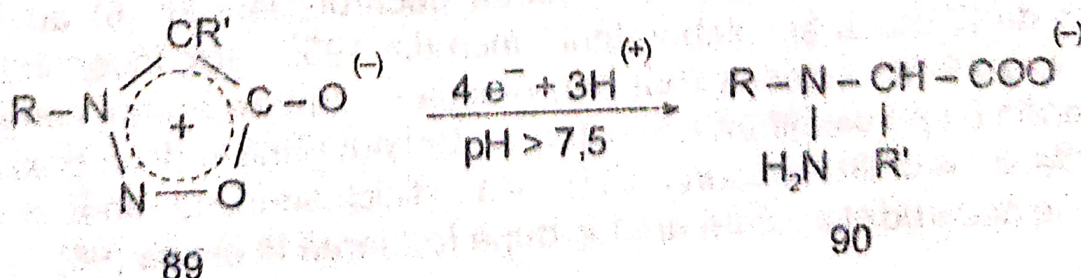




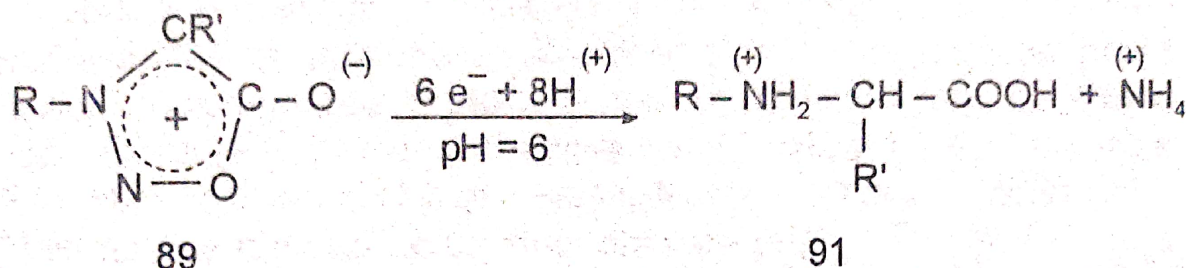
88

I.4.4. Reacţii de adiţie

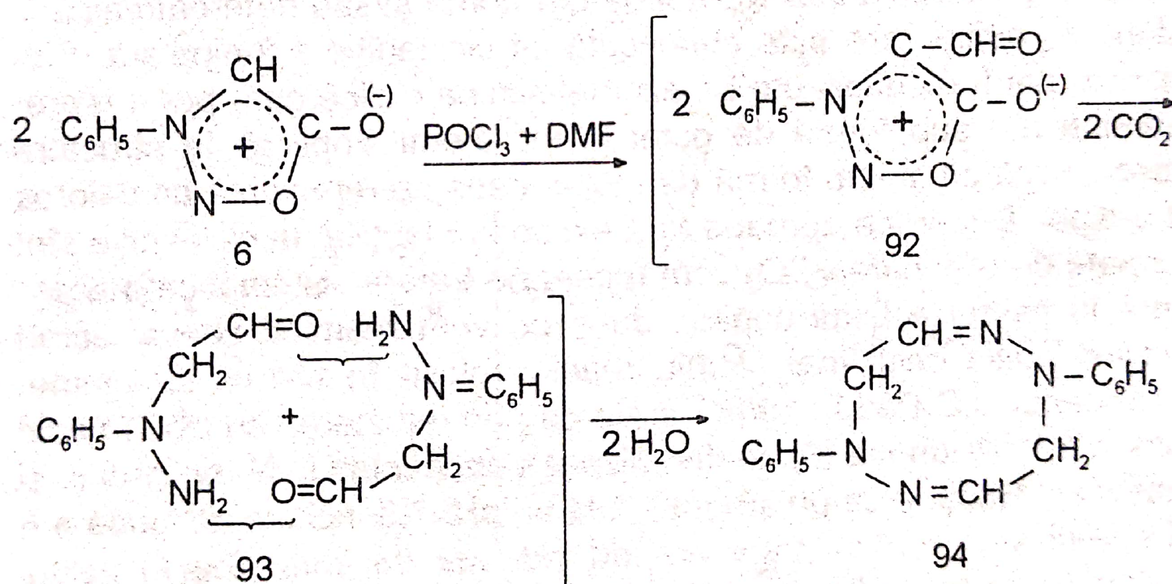
Studiile începute în jurul anilor 1960 de către Yashunkii şi colaboratorii[40-43] şi aproape concomitent de către Huisgen şi colaboratorii[44-46, 35, 36] iniţiază cea mai eficientă utilizare a compuşilor mezoionici de tipul discutat în această lucrare şi anume sinteza unui număr foarte mare de compuşi heterociclici prin adiţia unor compuşi nesaturaţi cu dublă sau triplă legătură homo şi/sau heteroatomică la sidnone, adiţie care este cunoscută ca cicloadiţie 1,3-dipolară. Sidnonele pot fi recunoscute ca azometinimine ciclice care pot fi reprezentate atît sub formă de octet la toţi atomii implicaţi în structura mezoionică cît şi sub formă de sextet ceea ce reprezintă un valoros 1,3-dipol. Deoarece aproape fără excepţie reacţiile de cicloadiţie sînt urmate de eliminarea CO_2 vom încerca o tratare sistematică a acestora în cadrul acestui capitol, după ce vom reaminti cîteva lucrări privind adiţia celui mai simplu reactiv folosit în chimie şi anume, hidrogenul: J.C.Earl în 1956[47] arată că prin reducerea cu zinc în acid acetic 3-fenilsidnona (6) se deciclizează conducînd la N-fenilglicină şi amoniac. Reducerea polarografică la un pH>7,5 include acţiunea a 4 electroni şi 3 protoni transformînd sidnona de tipul (89) în acidul hidrazino-carboxilic nesimetric (90):



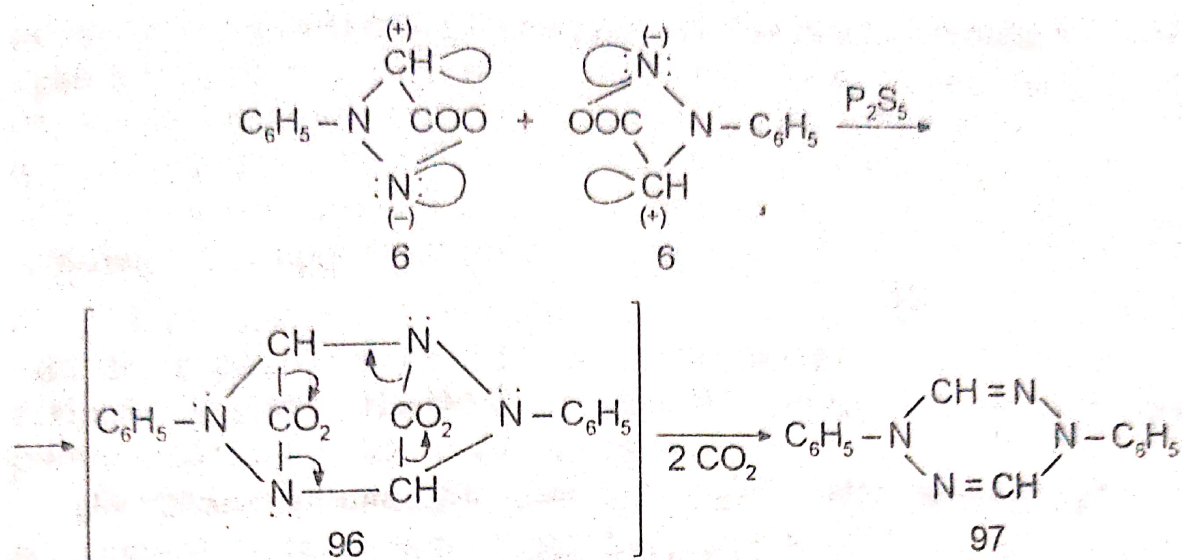
În condiţii acide. la un pH de 6 sub acţiunea a 6 electroni şi 8 protoni rezultă din aceeaşi sidnonă (89) cationul aminoacidului α-substituit (91) precum şi cationul amoniu



O reacţie care are un curs neaşteptat este redată de N.Suciu[24] care arată că 3-fenilsidnona (6) la tratarea cu reactivul Vilsmeier-Haack ($POCl_3$ +DMF) se obţine un heterociclu cu 8 atomi (94) avînd formula moleculară $C_{16}H_{16}N_4$ a cărui formare este raţionalizată printr-o secvenţă de reacţii redată mai jos:

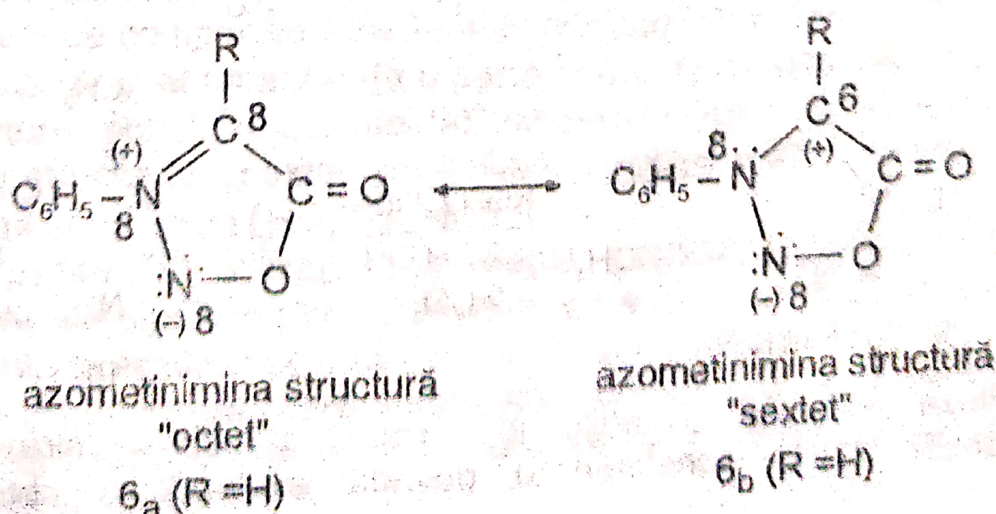


Dovezi experimentale în favoarea decarboxilării lui (6) au fost aduse de W.Baker şi colaboratorii[49] încă din 1950 care, încercînd să sintetizeze 3-fenilsidnona (95) prin reacţia de tratare a unui compus carbonilic cu pentasulfura de fosfor, au obţinut printr-o decarboxilare 1,4-difenil, 4-dinitrotetrazina (97) „via" diciclòadductul unei duble posibile decarboxilări, care are loc după formarea acestuia (96):



Toate aceste reacții ilustrează capacitatea ciclului sidnonic de a da reacții de adiție ceea ce îl deosebeşte de nucleul benzenic care suferă asemenea reacții în condiții experimentale deosebite; considerăm din această comparație că sidnonele mezoionice posedă un caracter aromatic mai puțin accentuat fapt ce le permite participarea la reacțiile de cicloadiție de tip 1,3 descoperite şi extinse de Huisgen[45,36,35]. Ne vom referi în continuare la această categorie de reacții mai ales că numărul acestora a crescut considerabil[40-43].

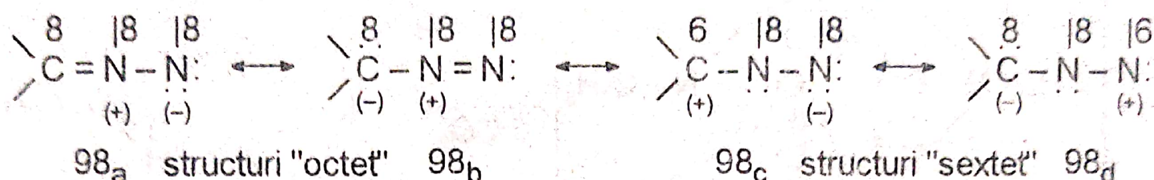
Avînd în vedere structura limită 6_a pentru fenilsidnona mezoionică, Huisgen, pe baza numeroaselor reacții pe care le realizează cu aceasta, consideră sidnonele un valoros dipol 1,3 de tipul azometiniminic, cu care colectivul de lucru condus de el se ocupa în jurul anilor 1960[35]:



azometinimina structură "octet"
6_a (R =H)

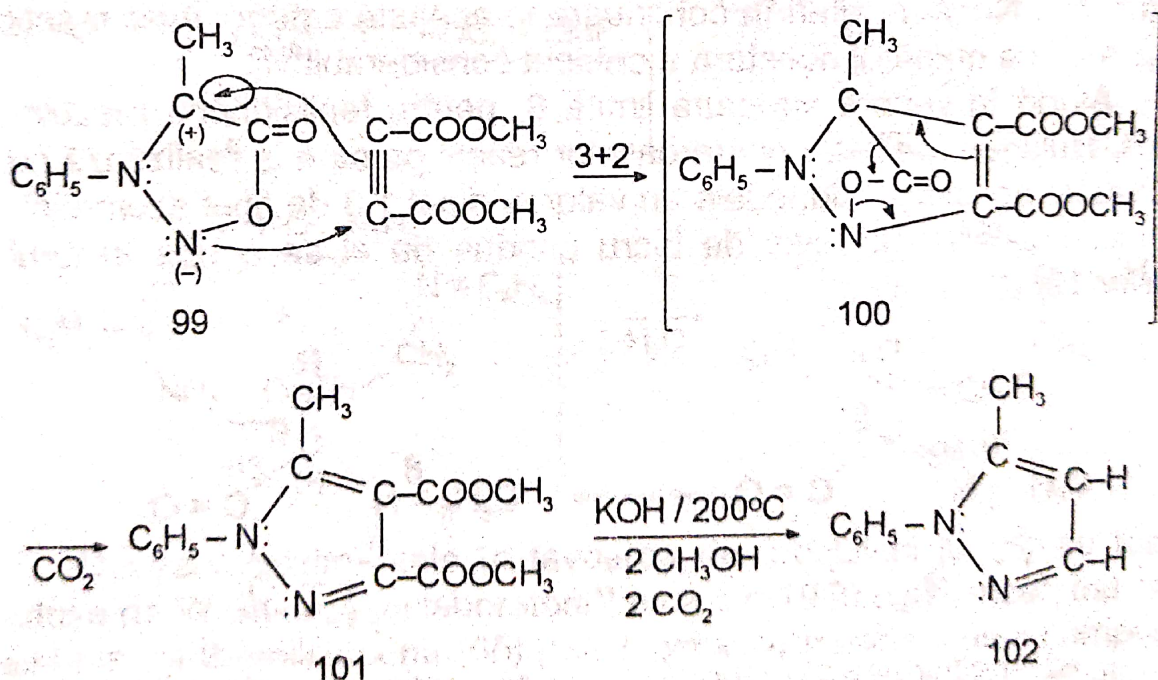
azometinimina structură "sextet"
6_b (R =H)

Modelul azometiniminei aciclice, propus de către Huisgen, include de asemenea mai multe structuri limită dintre care cele cu sextet electronic la unul dintre atomii marginali justifică interacţiunea de tip donor-acceptor dintre dipolul 1,3 şi dipolarofilul care este de obicei o alchenă sau un compus cu dublă legătură heteroatomică (CO, CS, CN, etc.) ori o alchină sau un compus cu triplă legătură heteroatomică cum ar fi CN



AZOMETINIMINA
98

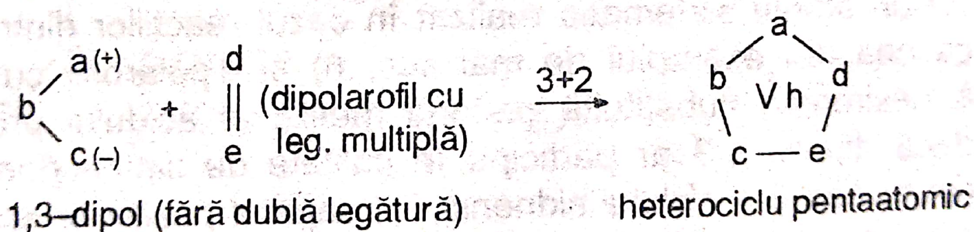
După cum se observă din structurile de mai sus 3-fenil-4metilsidnona (99) în ciuda „aromaticităţii" sale poate fi socotită ca participînd cu cea mai mare probabilitate sub forma unui dipol de tip 1,3 la cicloadiţia de tipul 3+2 cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic[50]:



Sinteza esterului dimetilic al acidului 5-metil-fenilpirazol-3, 4-dicarboxilic (101) constituie o dovadă evidentă a obţinerii

cicloadductului (100) care, în condițiile experimentale utilizate (solvent amestec al celor 3 xileni, temperatura de lucru 120°C) suferă o decarboxilare conducînd la derivatul de pirazol denumit mai sus, heterociclu cu caracter aromatic, extrem de stabil; supus unei reacții de sponificare în condiții drastice suferă și dubla decarboxilare obținîndu-se 1-fenil-5-metilpirazol (102) care a fost sintetizat printr-o altă reacție, aceea dintre fenilhidrazină și aldehida crotonică α-clorurată. Randamentul obținut în reacția de sinteză a lui (101) a fost aproape cantitativ circa 99% de aceea reacția a fost și încurajatoare pentru colectivul de lucru condus de Huisgen.

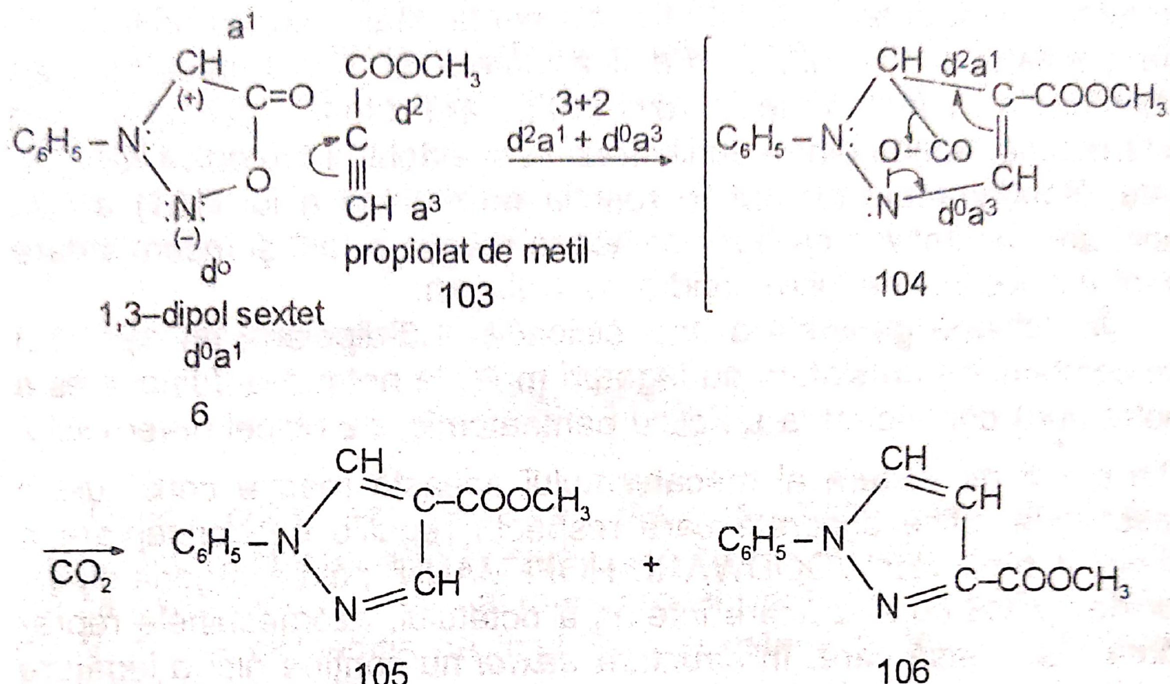
În schema generală a unei cicloadiții 1,3-dipolare, un dipol 1,3 se combină cu un sistem cu legături multiple notat d=e (dipolul este notat a$\underset{\pm}{b}$c) conducînd la un ciclu pentaatomic, de obicei heterociclu. Din punct de vedere al mecanismului această reacție constituie o reacție de adiție concretă care respectă regulile de conservare a simetriei orbitalilor WOODWARD-HOFFMANN[51]; din categoria dipolilor de tip 1,3 cu stabilizare internă a octetului, azometininele reprezintă o subclasă care, în structura *sextet* nu conține nici o legătură dublă așa cum se redă mai jos:



Teoria rezonanței permite reliefarea a cel puțin două fenomene care să justifice comportarea reală a sidnonelor în calitate de dipoli de tip 1,3-dipolar și anume: pe de o parte se poate admite trecerea de la o structură „octet" la una „sextet" iar pe de altă parte există chiar în cazul structurilor „sextet" posibilitatea interschimbării sarcinilor pozitive de la un capăt la celălalt al dipolului.

În termeni utilizați în strategia sintezei organice cele două capete ale dipolului pot fi denumite ca sinton donor d^n în care *d* reprezintă prescurtarea prin inițiala sa a cuvîntului *donor* iar *n* de la exponent reprezintă cifra arabă care notează poziția sintonului donor față de heteroatomul din structura sa) și acceptor (a^n cu aceleași semnificații).

Se înțelege ușor, dacă se admite notația prescurtată mai sus, că dipolul de tip 1,3 poate fi socotit formal o combinare a lui d^n cu a^n în aceeași moleculă:

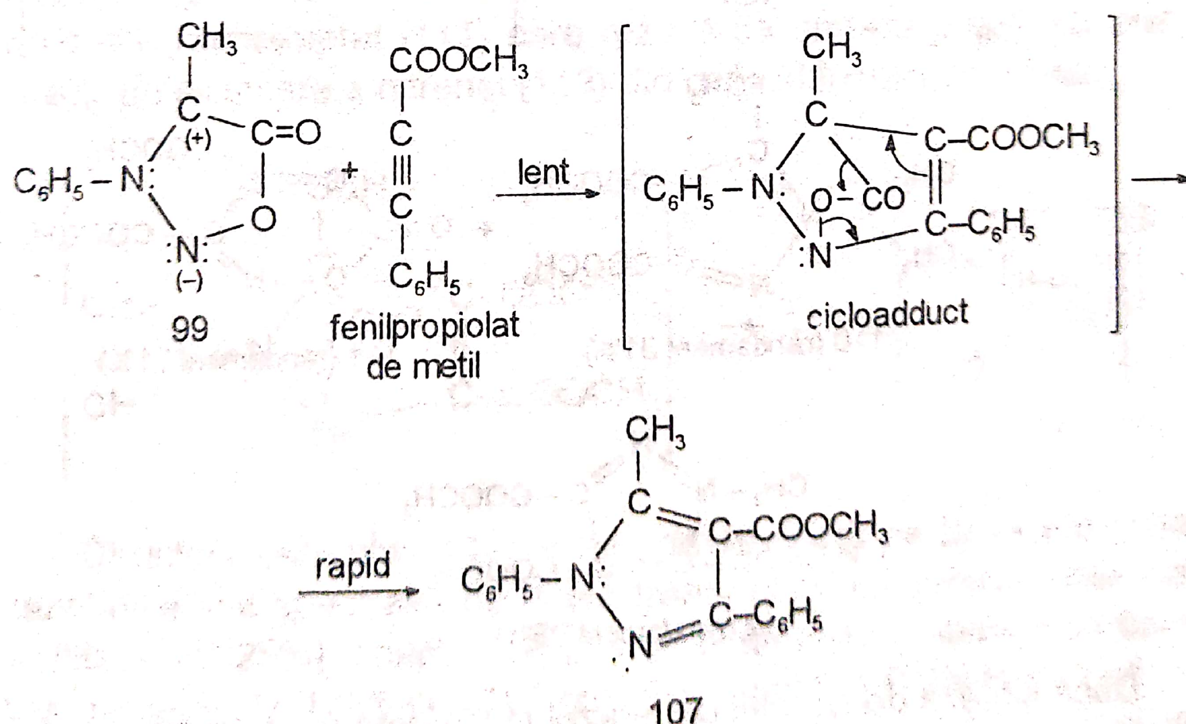


Printr-un studiu sistematic realizat în cazul reacțiilor dintre sidnone (ca cea din exemplul de mai sus, 6) și dipolarofili cu triplă legătură nesimetric substituită (esterul metilic al acidului propiolic /103/) dacă dipolul 1,3 ar participa în calitate de sinton donor cu azotul din poziția 2 a ciclului sidnonic, iar capătul pozitiv al acestuia ar fi atomul de carbon din poziția 4 fiind notat cu a^1 deoarece heteroatomul, atomul de azot este legat de acest atom de carbon) iar propiolatul de metil ar funcționa ca dublu sinton a^3 respectiv d^2, unicul derivat de pirazol ar trebui să fie (105); faptul că se obține și izomerul (106) este drept în proporție mai mică (22% față de 70% cît reprezintă proprția lui 105), este o dovadă că realitatea este mult mai complicată decît o putem noi reda în formulele structurale corespunzătoare lui (*6*) de aceea socotim termenul de compus mezoionic adecvat pentru denumirea acestui tip de compuși organici.

Întrucît pentru prima dată s-a studiat reacția de cicloadiție 1,3-dipolară cu dipolarofili de tipul acetilenei mono- sau disubstituite reținem atenția cu rezultatele obținute de către unul dintre

colaboratorii apropiaţi ai lui R.Huiggen, profesorul Hans Gotthardt care şi-a desfăşurat activitatea cu grupul său la Wuppertal şi care ne-a părăsit prematur*.

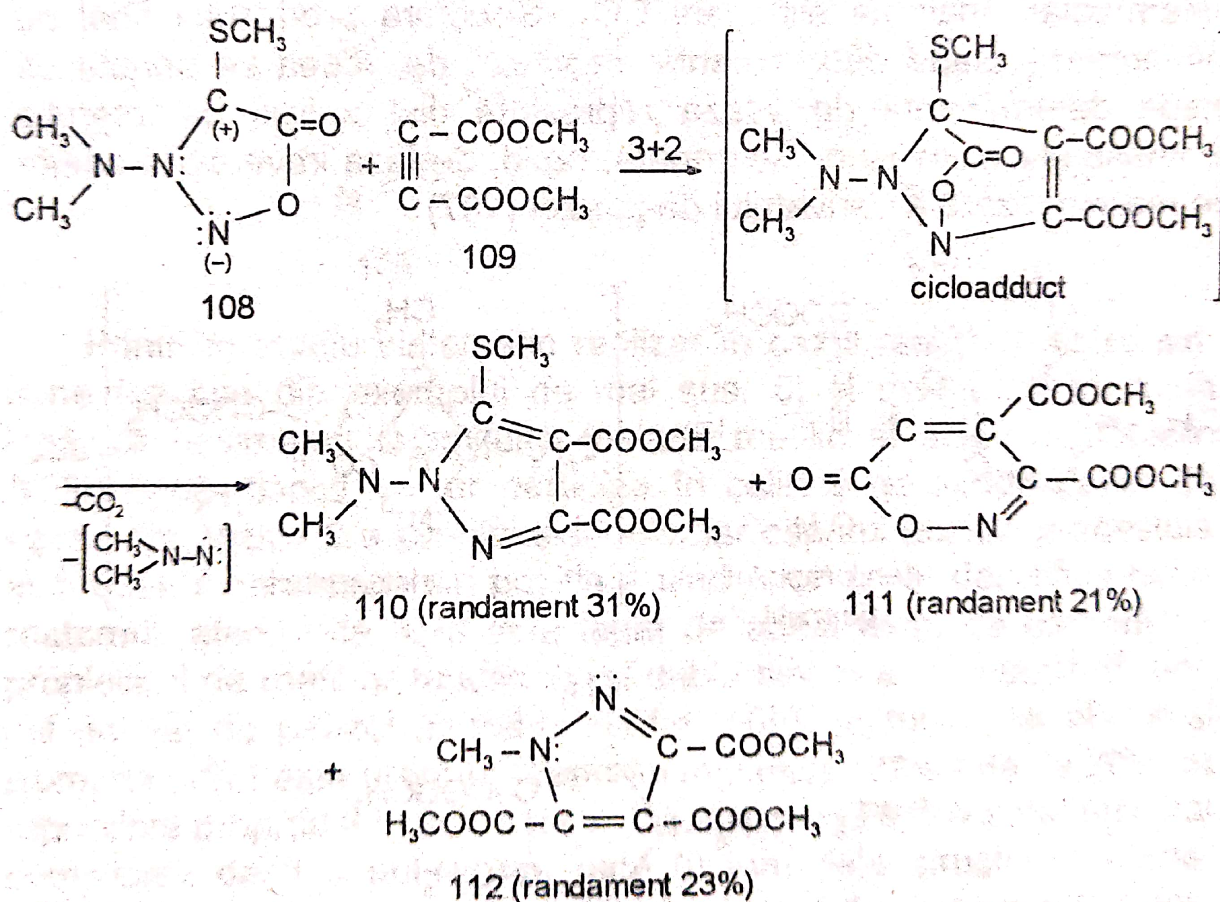
În lucrarea cu caracter monografic[35] R.Huisgen remarcă contribuţia lui H.Gotthardt la studiul întreprins asupra adiţiilor ciclului sidnonic la dubla şi tripla legătură prin dezvoltarea unei metode generale şi eficiente de sinteză a pirazolilor şi 2-pirazolinelor: ca şi în toate exemplele citate mai înainte, eliminarea CO_2 reprezintă una dintre etapele necesare sintezelor. Măsurarea volumului de CO_2 care se obţine în proces a permis studiul cinetic al cicloadiţiei 1,3-dipolare interacţiunea sidnonelor cu alchinele sau alchenele s-a dovedit a fi un proces de ordinul al II-lea nedetectîndu-se nici urmă de „intermediar" înaintea eliminării CO_2. Structura produsului final nu influenţează etapa determinantă de viteză de aceea se admite că etapa determinantă de viteză reprezintă distrugerea caracterului aromatic al ciclului sidnonic urmată, rapid, de faza ireversibilă aceea de rearomatizare a derivatului de pirazol (107):



* O parte din cercetările autorului prezentei monografii s-a efectuat în laboratorul profesorului Gotthardt unde a fost bursier al fundaţiei „Alexander von Humoldt" în vara anului 1987

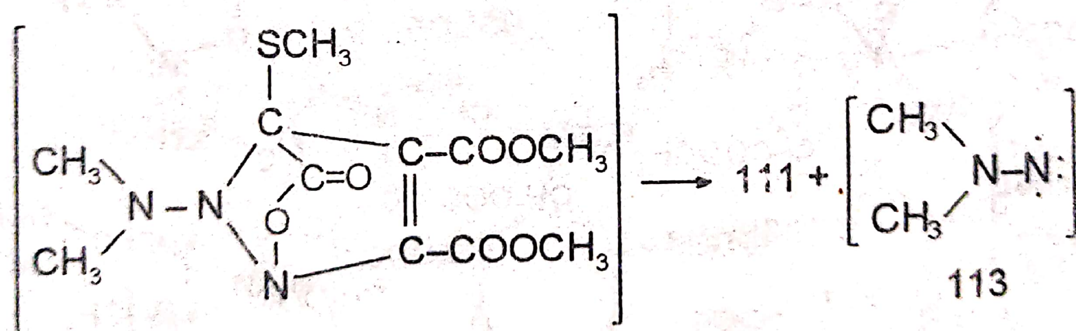
Studiile cinetice au fost efctuate în comparaţie cu reacţia similară dintre azometinimine aciclice substituite şi dipolarofili acetilenici, constatîndu-se valori apropiate ale constantelor vitezelor de reacţie. Ambele reacţii studiate prezintă valori negative ale entropiilor de activare ceea ce concordă cu desfăşurarea proceselor concertate.

În două lucrări mai recente H.Gotthardt şi colaboratorii[52,53] arată că în reacţia de cicloadiţie dintre 3-dimetilamino-4-(metiltio)sidnonă (108) şi ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (109) s-au obţinut: ester dimetilic al acidului 1-dimetilamino-5-metiltio-3,4-pirazoldicarboxilic (110), 5-metiltio-6-ceto-6H-1,2-oxazin-3,4-dicarboxilic (111) şi ester trimetilic al acidului 1-metil-3,4,5-pirazoltricarboxilic (112) redînd mecanismul reacţiilor realizate în schema următoare:



Dacă sinteza derivatului de pirazol (110) este uşor de explicat în virtutea exemplelor prezentate pînă acum, avînd loc o decarboxilare a cicloadductului format, mai dificilă pare explicaţia care stă la baza obţinerii celorlalţi doi produşi:

- datele fizice cum ar fi *spectrul de masă* care indică raportul *m/e = 259* pentru ionul molecular care corespunde pentru (111); această valoare corespunde produsului cicloadiției inițiale din care s-a eliminat gruparea dimetilaminază-nitrenică (113) care reacționează în continuare ca o altă moleculă de ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (109) conducînd la intermediari care justifică și formarea lui (112), așa cum vom vedea în continuare; *spectrul de rezonanță magnetică nucleară* concordă cu formula structurală a lui (111): un singlet la δ = 2,72 ppm și cîte un singlet la δ = 3,98 respectiv 4,02 ppm pentru CH_3S respectiv CH_3O (pentru cele două grupări metoxicarbonilice); *spectrul IR* al produsului (111) prezintă 2 vibrații atribuite la 1750 cm^{-1} grupărilor carbonilice din structura celor 2 funcțiuni esterice și una la 1725 cm^{-1} caracteristică grupării carbonilice din nucleul heterociclului discutat; spectrul de absorbție în UV-VIS arată 2 benzi la λ_{max} (log) = 240(3,51) și 346(3,89) nm, ultima fiind responsabilă de culoarea galbenă a produsului studiat. Studiul roentgonografic cu *raze X* confirmă în mod concludent strudtura produsului neașteptat (111) care rezultă ca urmare a unei concrete reacții de eliminare a nitrenei (113) din cicloadductul de mai sus:



Structura esterului (112) a fost determinată pe baza analizelor cantitative și a spectrelor de masă (raportul m/e al ionului molecular = 256 cu M^+ 25%), spectrul IR (2 vibrații atribuite grupărilor carbonilice din ester la 1736 și 1717 cm^{-1}); în spectrul RMN-H se obțin 3 semnale sub formă de singlet la δ = 3,94 3,96 și 4,22 în raport de 3:6:3; Mecanismul obținerii lui 112 este redat în aceeași lucrare[53] în modul următor:

$$\left[(CH_3)_2N-\ddot{N}:\right] + CH_3OOC-C\equiv C-COOCH_3 \xrightarrow{2+1} \left[(CH_3)_2\dot{N}-\dot{N}<\begin{matrix}C-COOCH_3\\ C-COOCH_3\end{matrix}\right] \xrightarrow{\text{izomerie de valență}}$$

113 114

$$(CH_3)_2N^{(+)}=\dot{N}-C(COOCH_3)=\ddot{C}^{(-)}-COOCH_3 \xrightarrow{C-COOCH_3 \equiv C-COOCH_3} (CH_3)_2N^{(+)}=\dot{N}-C(COOCH_3)=C(COOCH_3)-C(COOCH_3)=C^{(-)}-COOCH_3 \longrightarrow$$

115 116

$$\longrightarrow (CH_3)_2N-N: \text{(ciclu: } C(COOCH_3)=C(COOCH_3)-C(COOCH_3)=C(COOCH_3)) \xrightarrow{C-COOCH_3 \equiv C-COOCH_3} (CH_3)_2N^{(+)}-N<\ldots \;\; {}^{(-)}O=C(OCH_3)-C=C-COOCH_3 \ldots \; CH_3OOC-C=C^{(-)}(COOCH_3)$$

117 118

$$^{(-)}:\ddot{O}-C(OCH_3)=C \ldots CH_3 \; (+)N-\dot{N} \ldots C-COOCH_3,\; C-COOCH_3,\; COOCH_3,\; CH_3OOC-C=C-COOCH_3 \longrightarrow \left[CH_3-N^{(+)}=\dot{N}-C(COOCH_3) \ldots CH_3OOC-C=C(CH_3OOC) \; :C^{(-)}(CH_3OOC)-C=C=C(OCH_3)_2,\; COOCH_3\right]$$

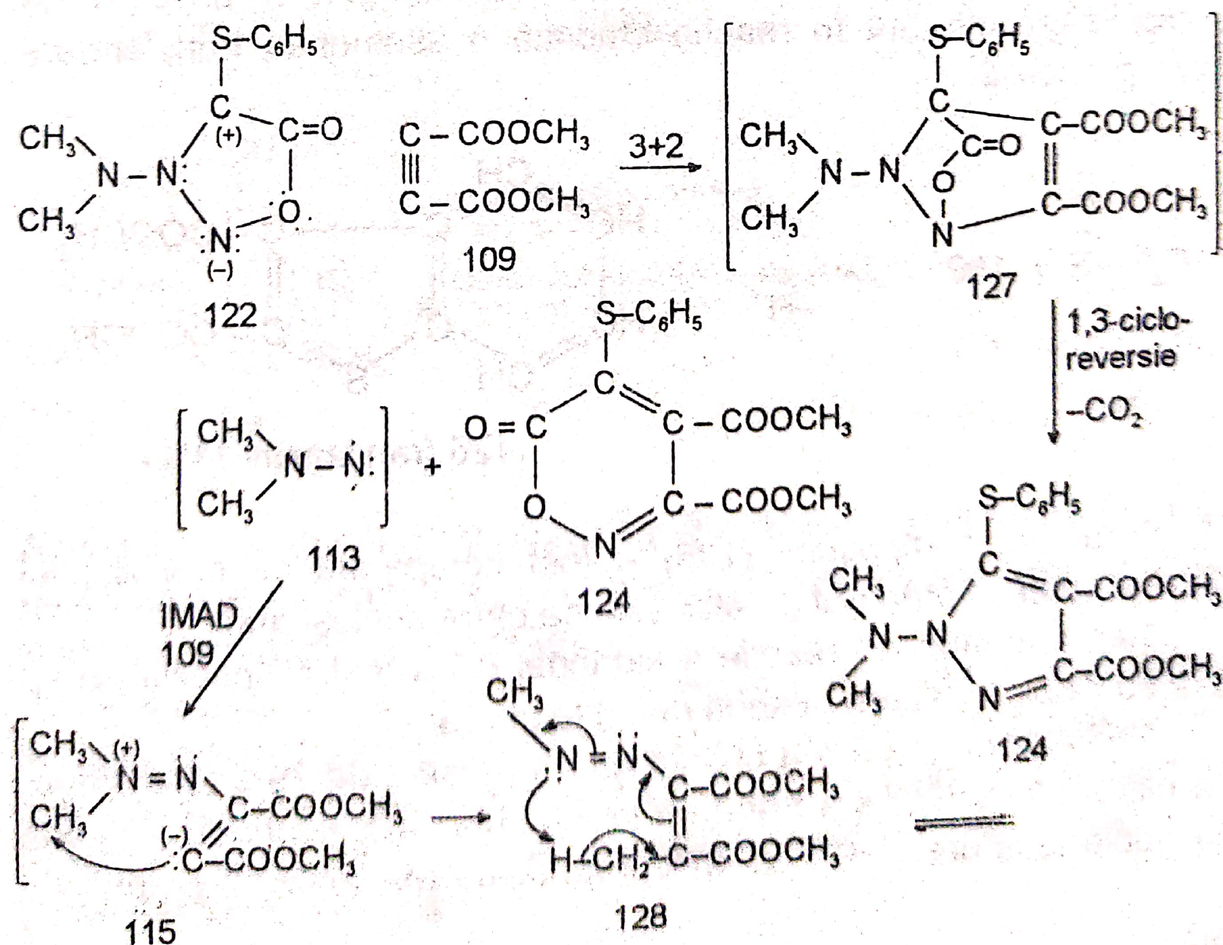
119 120

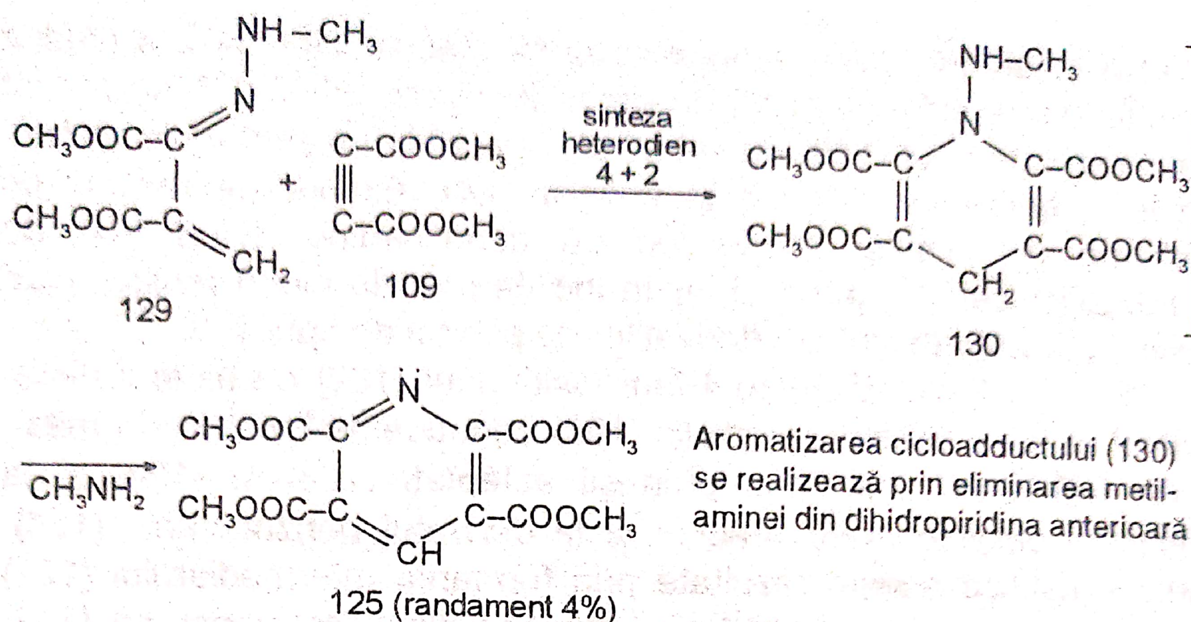
$$\longrightarrow CH_3-N<\begin{matrix}N=C-COOCH_3\\ C(CH_3OOC)=C-COOCH_3\end{matrix} + \left[\begin{matrix}CH_3OOC\\ CH_3OOC\end{matrix}>C=C=C=C<\begin{matrix}OCH_3\\ OCH_3\end{matrix}\right]$$

112 121

În încercările de a extinde această reacție, Gotthardt a studiat reacția dintre sidnona (108) cu difenilacetilena obținînd doar derivat de pirazol de tipul (110) cu substituienți corespunzători (grupări fenil în locul grupărilor esterice în pozițiile 3,4). Extinderea reacției cu sidnone de același tip în loc de dimetilamino avînd rost de 1-morfolinil sau 1-piperidinil iar în loc de metiltio avînd feniltio, cian relevă utilitatea în sinteza derivaților de pirazol de tipul 108.

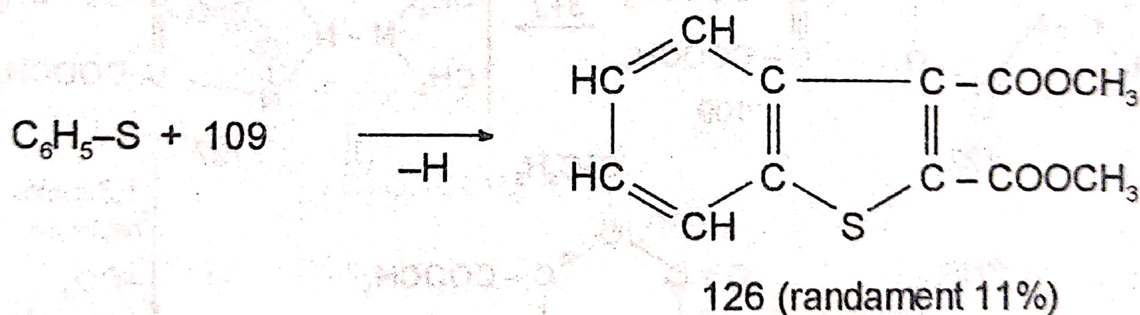
Reacția 3-dimetilamino-4-feniltiosidnonei (122) cu esterul dimetilic al acidului acetilencarboxilic (109) conduce, la încălzire în mesitilen 155-160°C, pe lîngă produșii așteptați (123) și (124) și la derivatul piridinic (125) precum și la derivatul benzotiofenic (126): autorii justifică aceste rezultate prin formarea intermediarului (127) din care, prin cicloreversie[54] se formează dimetilaminonitrena (113) care pînă la etapa formării zwitterionului (115) din schema anterioară parcurge aceleași reacții, iar în continuare încearcă o raționalizare pe care o redăm în continuare:





125 (randament 4%)

Formarea derivatului benzotiofenic (126) este raționalizată de către Gotthardt prin adiția radicalului feniltio la (109) urmată de ciclizarea ce include pierderea unui atom de hidrogen; în condițiile de temperatură utilizată în reacția studiată o asemenea transformare pare probabilă:



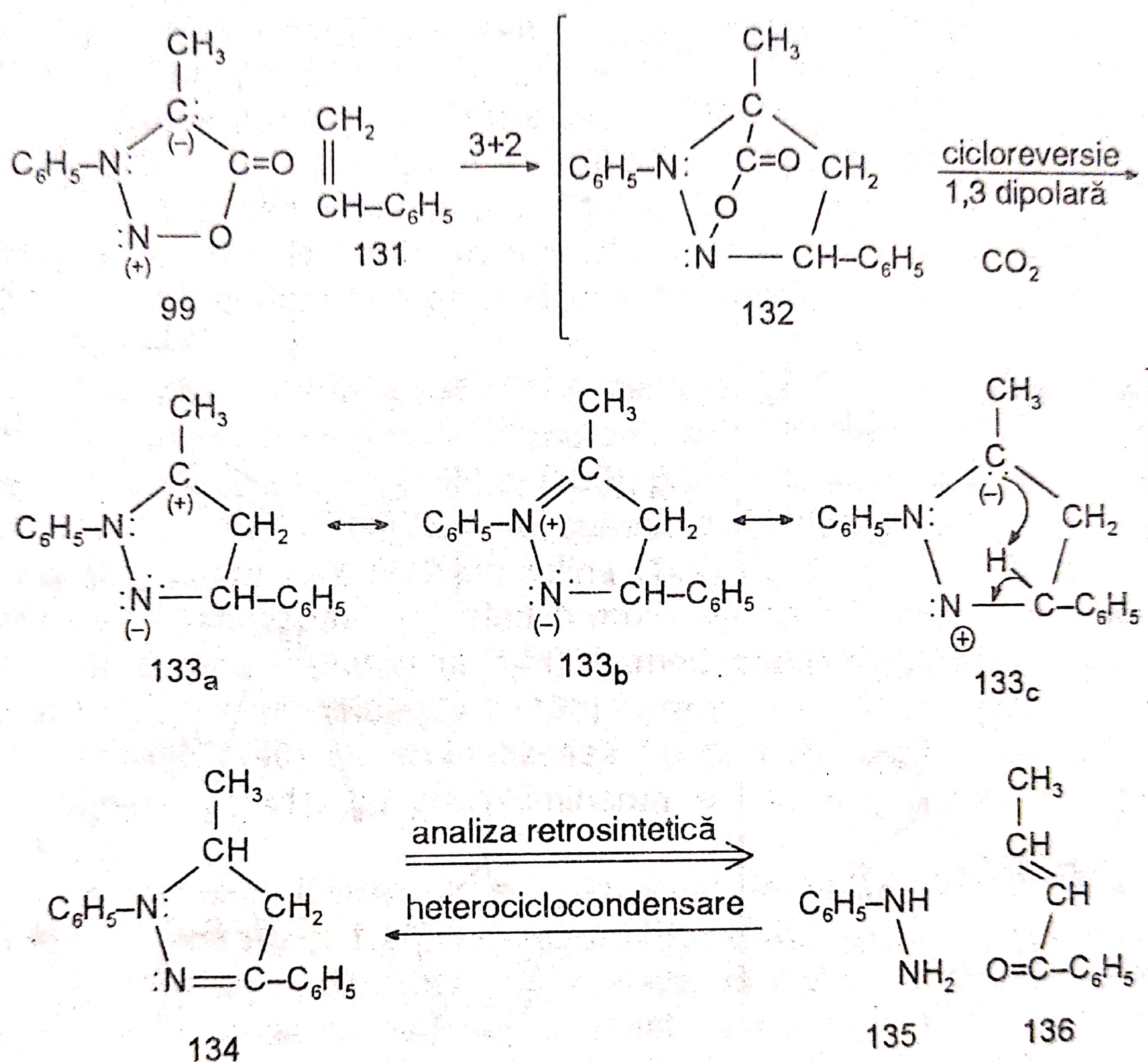
126 (randament 11%)

Structura compusului (126) a fost comparată cu cea a unui produs autentic preparat pe altă cale de către același autor[55].

Cea mai studiată reacție a sidnonei (6) a fost cicloadiția de tip 3+2 cu dipolarofili care posedă dublă legătură:

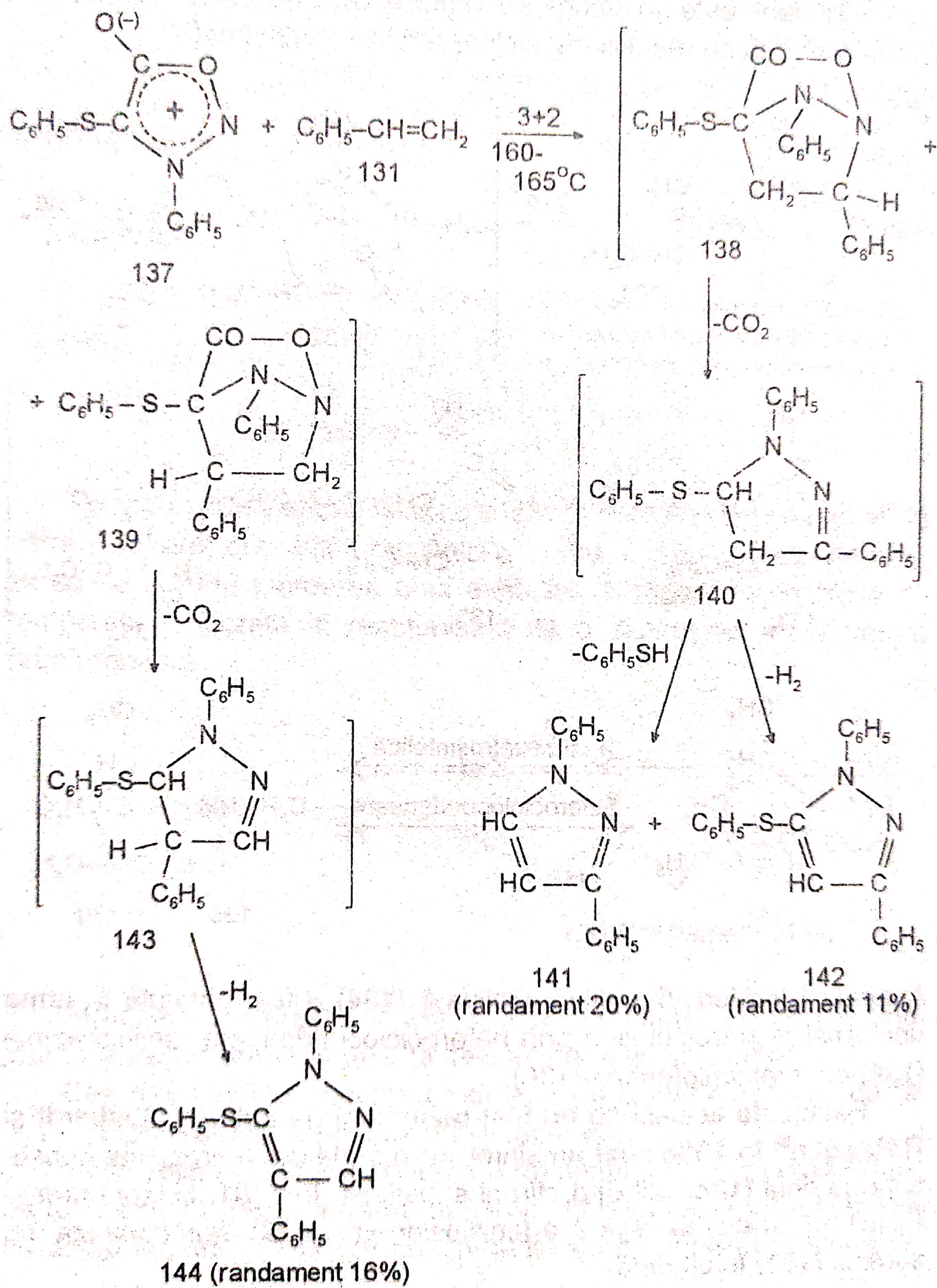
2-Pirazolina (134) s-a obținut cu randament de 79% cînd sidnona disubstituită (99) s-a tratat cu stiren (131) în calitate de filodienă cu dublă legătură C=C[47] în concordanță cu mecanismul propus de

autori şi care este în acord cu regulile de conservare a simetriei orbitalilor[56,57] şi cu reacţiile de cicloreversie 1,3-dipolare[54]:



Aceeaşi 1,3-difenil-5-metil-pirazolina-2 (134) a fost obţinută în urma unei analize retrosintetice prin heterociclocondensare fenilhidrazinei (135) cu -metacrilofenona (136).

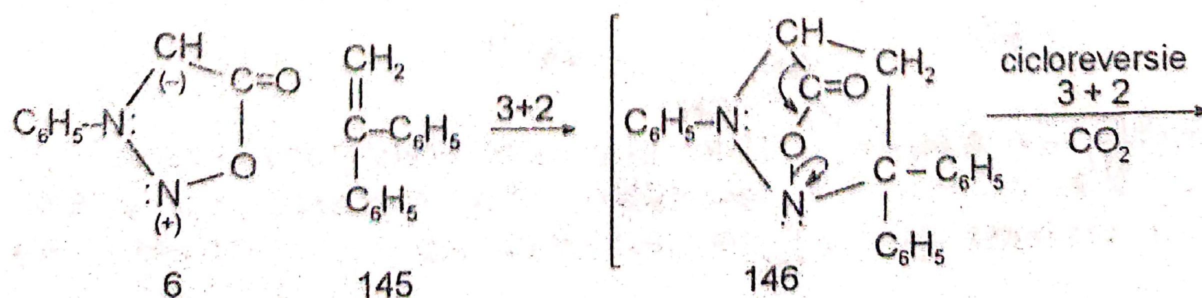
Reacţii de acelaşi tip au fost relatate şi de către H.Gotthardt şi R.Huisgen[58] în 1968 cînd au sintetizat o serie de 2-pirazoline substituite de tipul (134) utilizînd stireni substituiţi. În 1981, H.Gotthardt şi F.Reiter[55] arată că 3-fenil-4-feniltiosidnona (137) reacţionează cu stirenul (131) în alt mod:

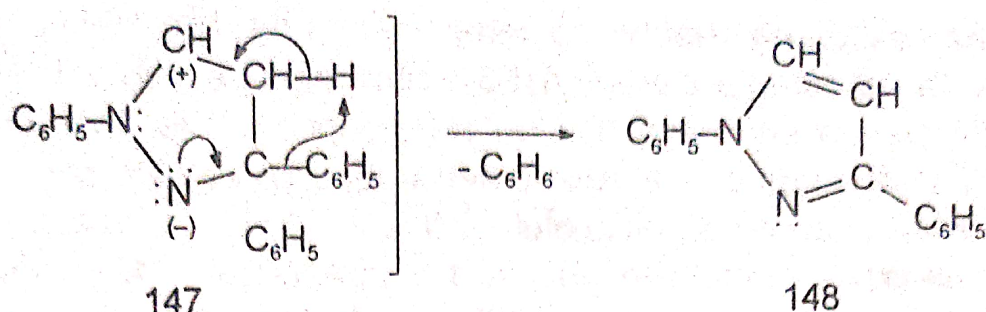

O(-)
C
O
C₆H₅-S-C
+
N
N
C₆H₅
137
+ C₆H₅-CH=CH₂
131
3+2
160-165°C
CO — O
C₆H₅-S-C
N
N
C₆H₅
CH₂ — C — H
C₆H₅
138
+
-CO₂
CO — O
+ C₆H₅ - S - C
N
N
C₆H₅
H — C — CH₂
C₆H₅
139
C₆H₅
N
C₆H₅ - S - CH
N
CH₂ — C - C₆H₅
140
-CO₂
C₆H₅
N
C₆H₅-S-CH
N
H — C — CH
C₆H₅
143
-C₆H₅SH
-H₂
C₆H₅
N
HC
N
HC — C
C₆H₅
141
(randament 20%)
+
C₆H₅
N
C₆H₅-S-C
N
HC — C
C₆H₅
142
(randament 11%)
-H₂
C₆H₅
N
C₆H₅-S-C
N
C — CH
C₆H₅
144 (randament 16%)

După realizarea reacţiei la temperatura de 160-165°C şi după prelucrarea amestecului semicristalin prin distilare sub vid, în spectrul RMN nu s-a semnalat nici un proton pirazolinic. Prin cromatografie în strat subţire s-a reuşit separarea pirazolilor regioizomeri (142 şi 144) precum şi pirazolul fără sulf (141): poziţia deplasării chimice pentru protonul din poziţia 4 a pirazolului (142) este cea a unui singlet net, ascuţit la $\delta = 6,87$ ppm în timp ce pentru protonul din poziţia 3 a regioizomerului (144) de la $\delta = 8,02$ ppm arată puternica dezecrenare pe care o produce azotul din poziţia vecină, 2 din ciclul pirazolic. Pirazolul (141) s-a dovedit identic cu cel preparat pe altă cale[59].

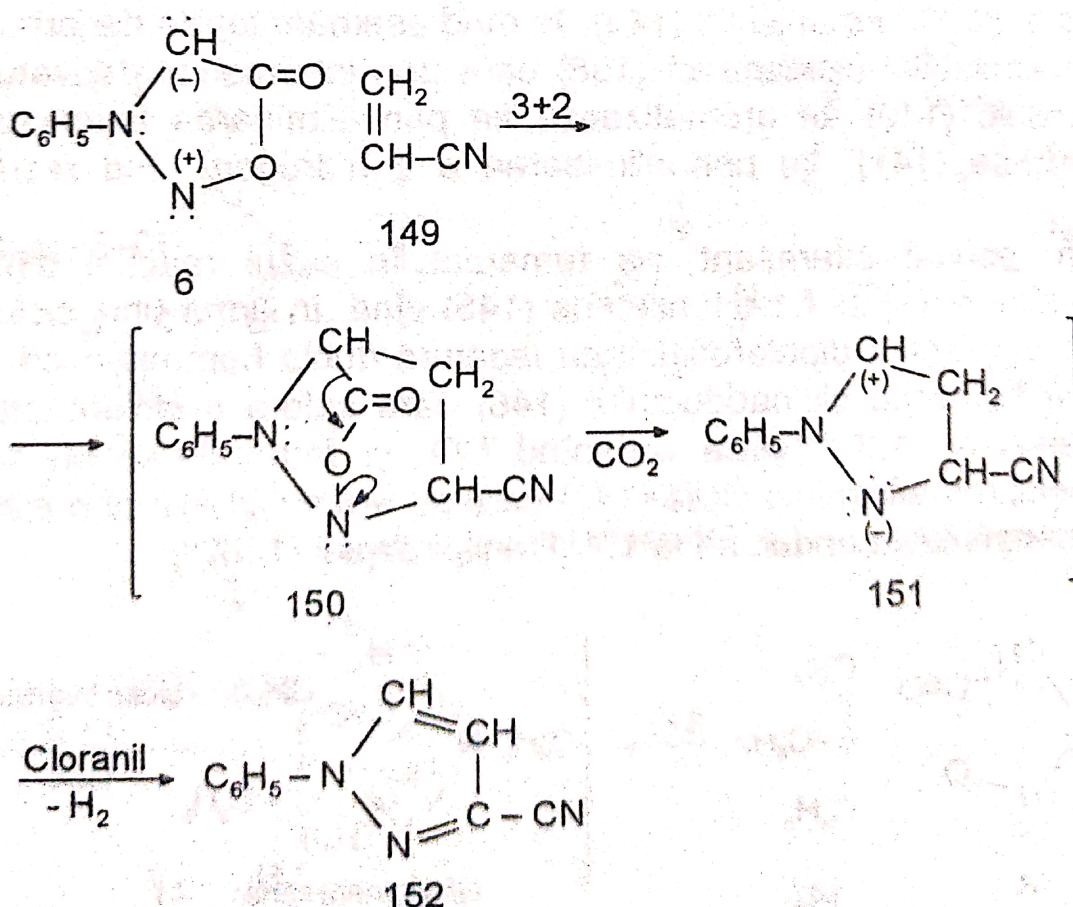
Menţionăm că în acest caz, aspectul regioselectiv al cicloadiţiei 1,3 dipolare este ilustrat de obţinerea într-o proporţie asemănătoare a celor doi cicloadducţi (138) şi (139); printr-o cicloreversie de tip 1,3 dipolară se elimină dioxidul de carbon din (139) iar prin migrarea unui proton conduce la 2-pirazolina (143) care, în condiţiile de reacţie se aromatizează pierzînd o moleculă de hidrogen – în acest mod se explică formarea lui (144). În mod asemănător se decarboxilează neizolabilul cicloadduct (138) care prin intermediul derivatului 2-pirazolinic (140) se aromatizează fie prin eliminarea tiofenolului obţinîndu-se (141), fie prin eliminarea a 2 hidrogeni cînd rezultă (142).

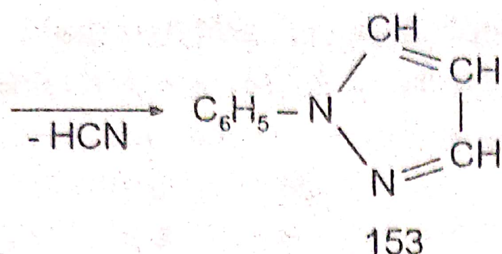
Un rezultat interesant s-a remarcat în cazul reacţiei dintre 3-fenilsidnona (6) şi 1,1-difeniletena (145) cînd, în urma unei cicloadiţii 1,3-dipolare a dipolarofilului cu legătură dublă homoatomică se propune formarea cicloadductului (146) care suferă o cicloreversie de acelaşi tip 1,3-dipolară eliminînd CO_2 şi formîndu-se un nou 1,3-dipol azometiniminic ciclic (147) care se aromatizează prin eliminarea benzenului conducînd la 1,3-difenilpirazolul (148)[60]:





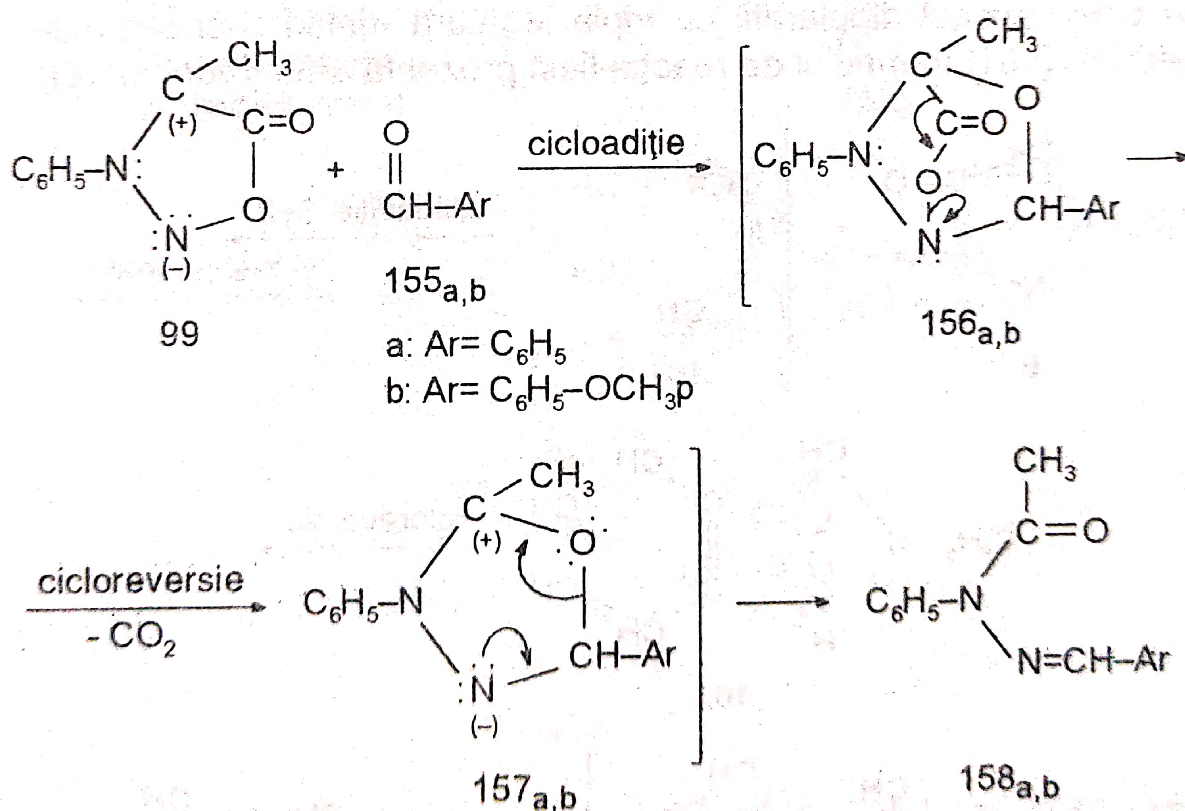
Acelaşi tip de rezultat s-a obţinut cînd s-a folosit, în locul stirenului mono sau disubstituit, α-metilstiren eliminîndu-se metan în locul benzenului în etapa de aromatizare a dipolului 1,3 de tipul (147). În cazul utilizării acrilonitrilului (149) cu dipolarofil cu dublă legătură homoatomică autorii[61] remarcă comportări similare cu observaţia că dacă se lucrează în prezenţa cloranilului, datorită acţiunii dehidrogenante a acestuia se obţine nitrilul acidului 1-fenilpirazol-3-carboxilic (152) în timp ce în absenţa cicloranilului reacţia decurge cu eliminarea acidului ciamhidric obţinîndu-se 1-fenilpirazolul (153):





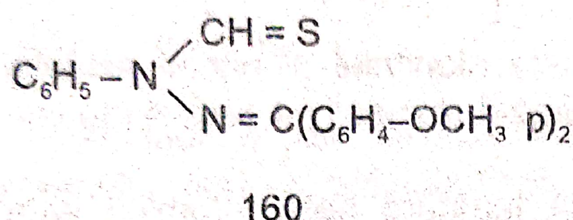
În acelaşi mod reacţionează metacrilonitrilul şi nitrilul acidului crotonic obţinîndu-se 1-fenil-3-metilpirazol respectiv 1-fenil-4-metilpirazol cu randamente foarte bune.

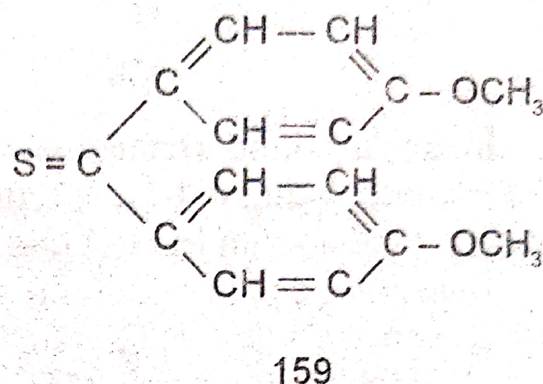
Utilizarea dipolarofililor cu dublă legătură heteroatomică este menţionată de către H.Gottardt şi colaboratorii în 1968[62] care au utilizat aldehida benzoică (155_a) sau aldehida anisică (155_b) în reacţia de cicloadiţie dipolară cu 3-fenil-4-metilsidnona (99) obţinînd derivaţi ai hidrazinei de tipul (158):



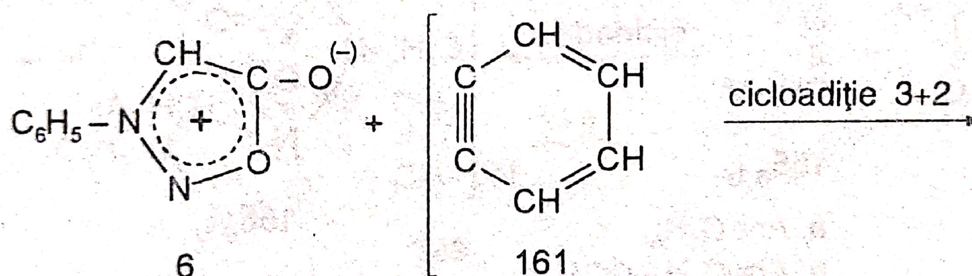
Folosirea tiocetonelor în calitate de dipolarofil cu dublă legătură heteroatomică este relatată în aceeaşi lucrare în care 3-fenilsidnona (6) în reacţie cu p,p'-dimetoxitiobenzofenona (159) conduce, prin

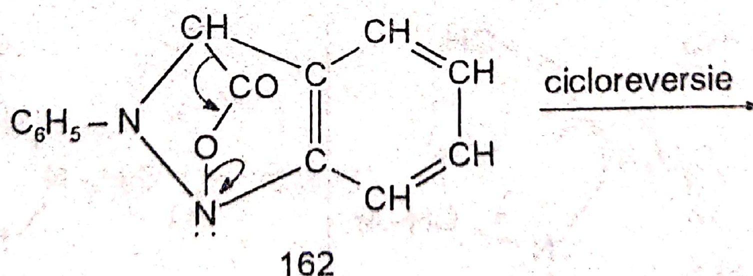
același mecanism de reacție care implică o cicloadiție urmată de cicloreversie 3+2, la derivatul α-tioformilic al hidrazinei substituite (160):

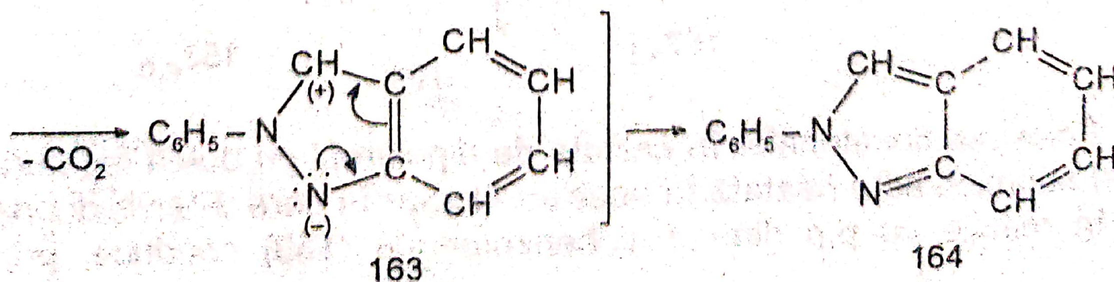




În lucrarea menționată[62] s-au menționat sinteze de compuși heterociclici de tipul indazolului (164) atunci cînd s-a generat „in situ" un binecunoscut dipolarofil cu tripla legătură -dehidrobenzenul sau *benzinul* (161) în mediul de reacție fiind prezentă 3-fenilsidnona (6):

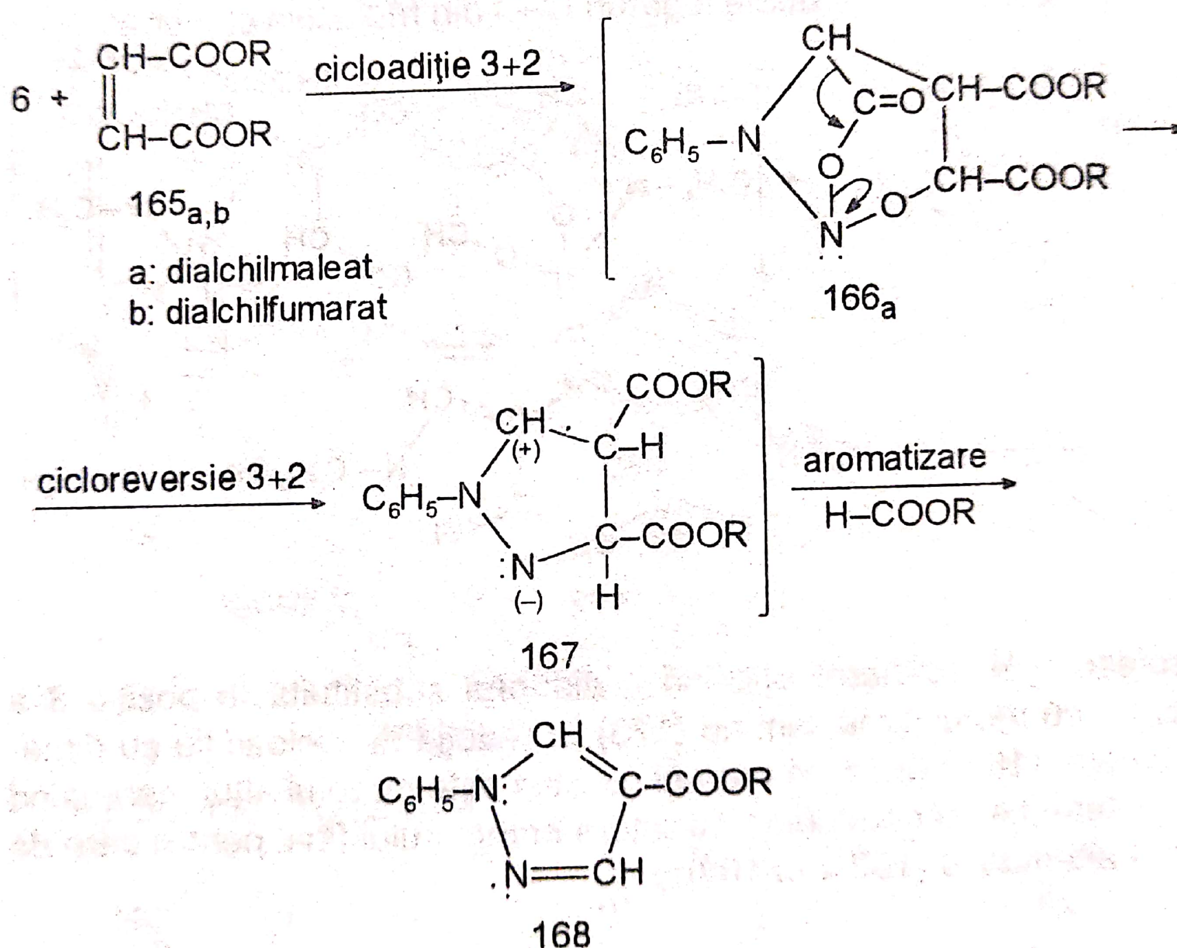






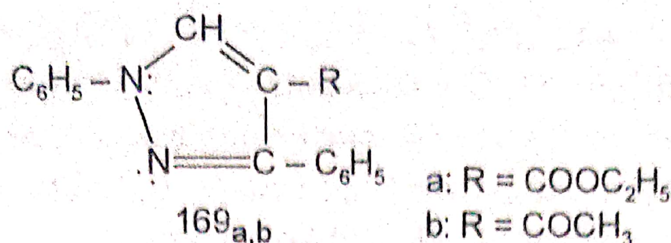
Deşi studiul reacţiilor de cicloadiţie cu dipolarofili cu triplă legătură a fost tratat ceva mai înainte (p.25-31) menţionăm că am preferat să redăm comportarea benzinului ca dipolarofil în acest loc considerînd că indazolul poate fi socotit un derivat al hidrazinei polisubstituite şi ciclice de tipul hidrazinelor (158).

Revenind la dipolarofili cu dublă legătură homoatomică C=C, să menţionăm utilizarea esterilor acizilor dicarboxilici nesaturaţi cum sînt cei ai acidului maleic şi ai izomerului său geometric, acidul fumaric:

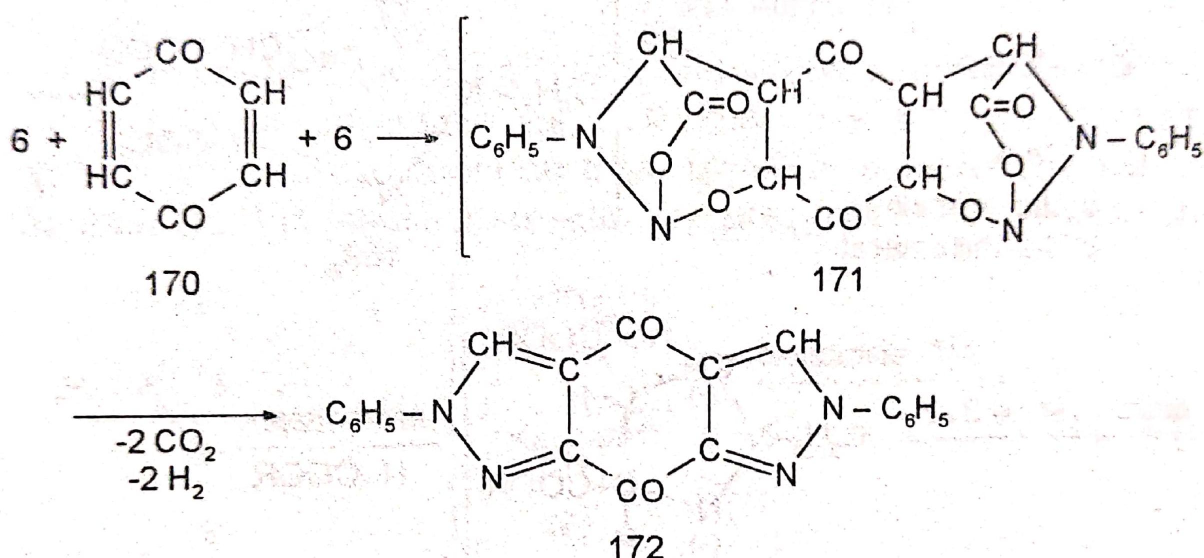


S-au obţinut esteri al acidului 1-fenil-pirazol-4-carboxilic (168) prin intermediul cicloadductului 166 şi a 1,3-dipolului 167 care se aromatizează uşor cu eliminarea acidului formic corespunzător.

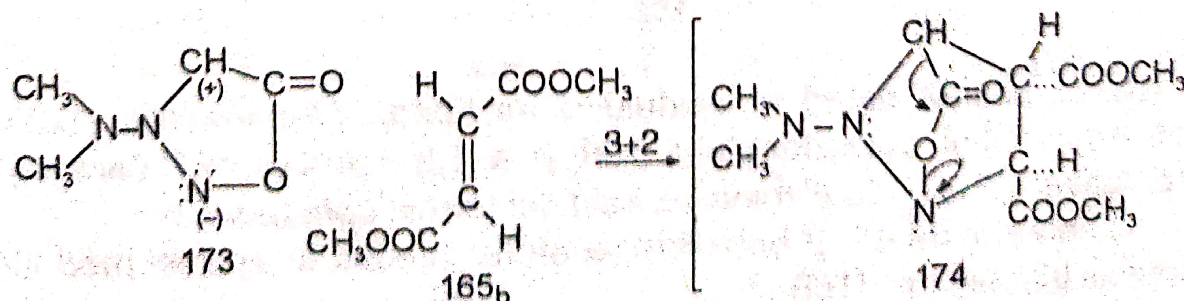
Cinamatul de etil şi benzilidenacetona conduc în acelaşi mod la pirazolii trisubstituiţi ($169_{a,b}$):

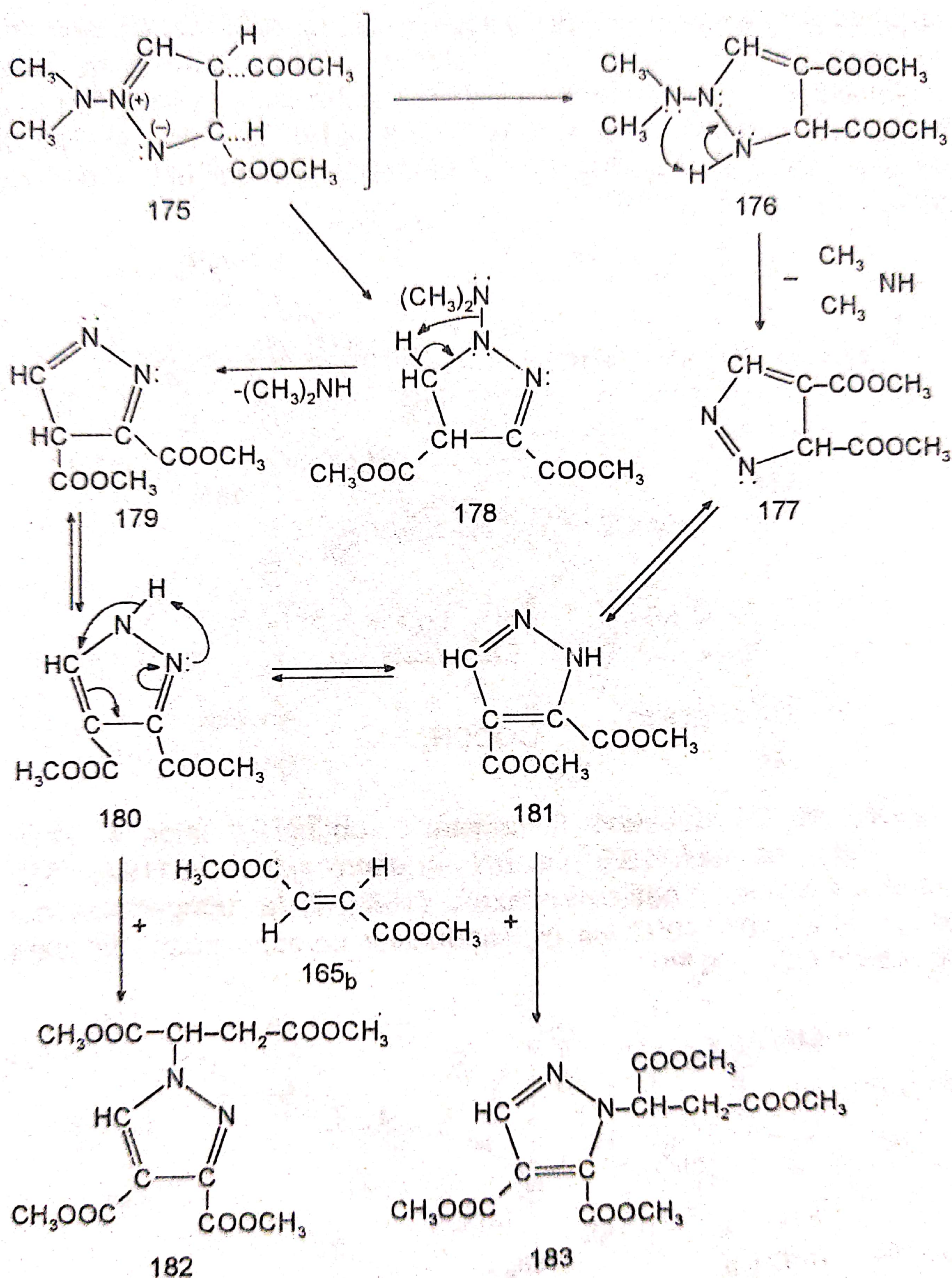


De fapt, primul exemplu de cicloadiţie dipolară de tip 1,3 a fost, în cazul utilizării dipolarofililor de acest tip, cel redat în anul 1956[26] de către D.L.Hammick şi D.J.Voaden care, folosind p-benzochinona (170) au reuşit să realizeze chiar o dublă cicloadiţie 1,3-dipolară dată fiind prezenţa a două duble legături C=C din molacula chinonei:



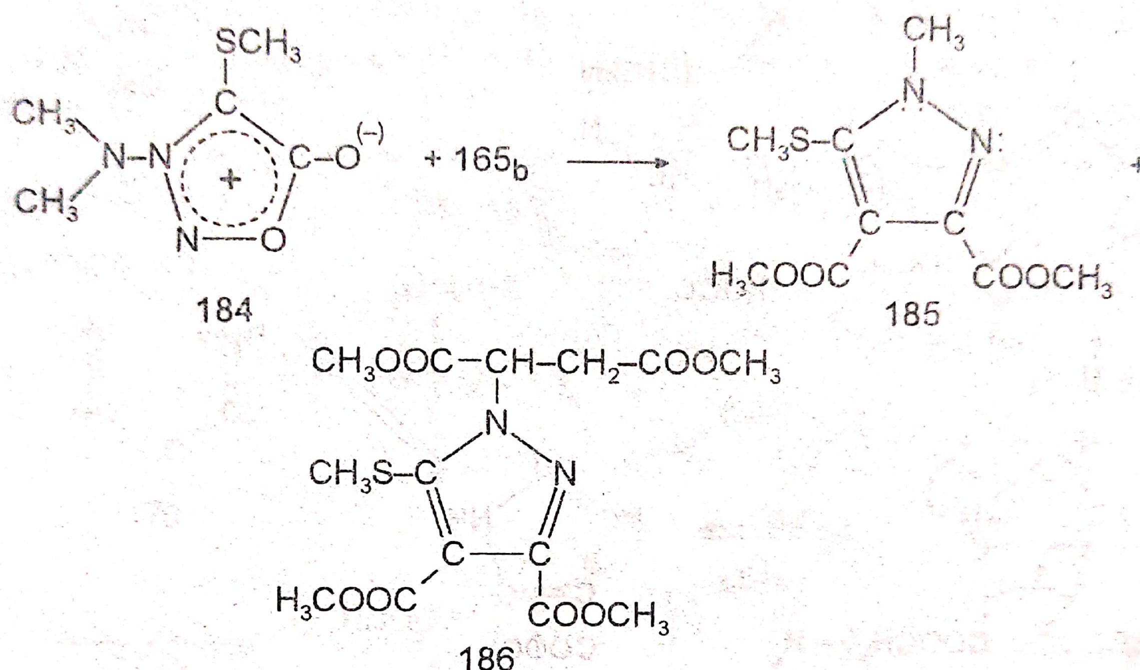
Profesorul H.Gotthardt utilizînd o sidnonă substituită în poziţia 3 a ciclului cu restul dimetilamino (173) în reacţia de cicloadiţie cu dimetilfumarat (165_b) arată că mersul reacţiei este cu totul altul; nereuşind să determine cu certitudine structura compusului final pentru care dă două alternative (182 sau 183):



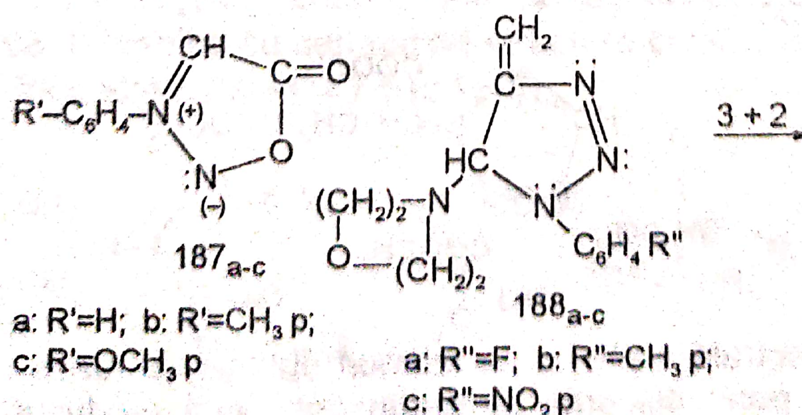


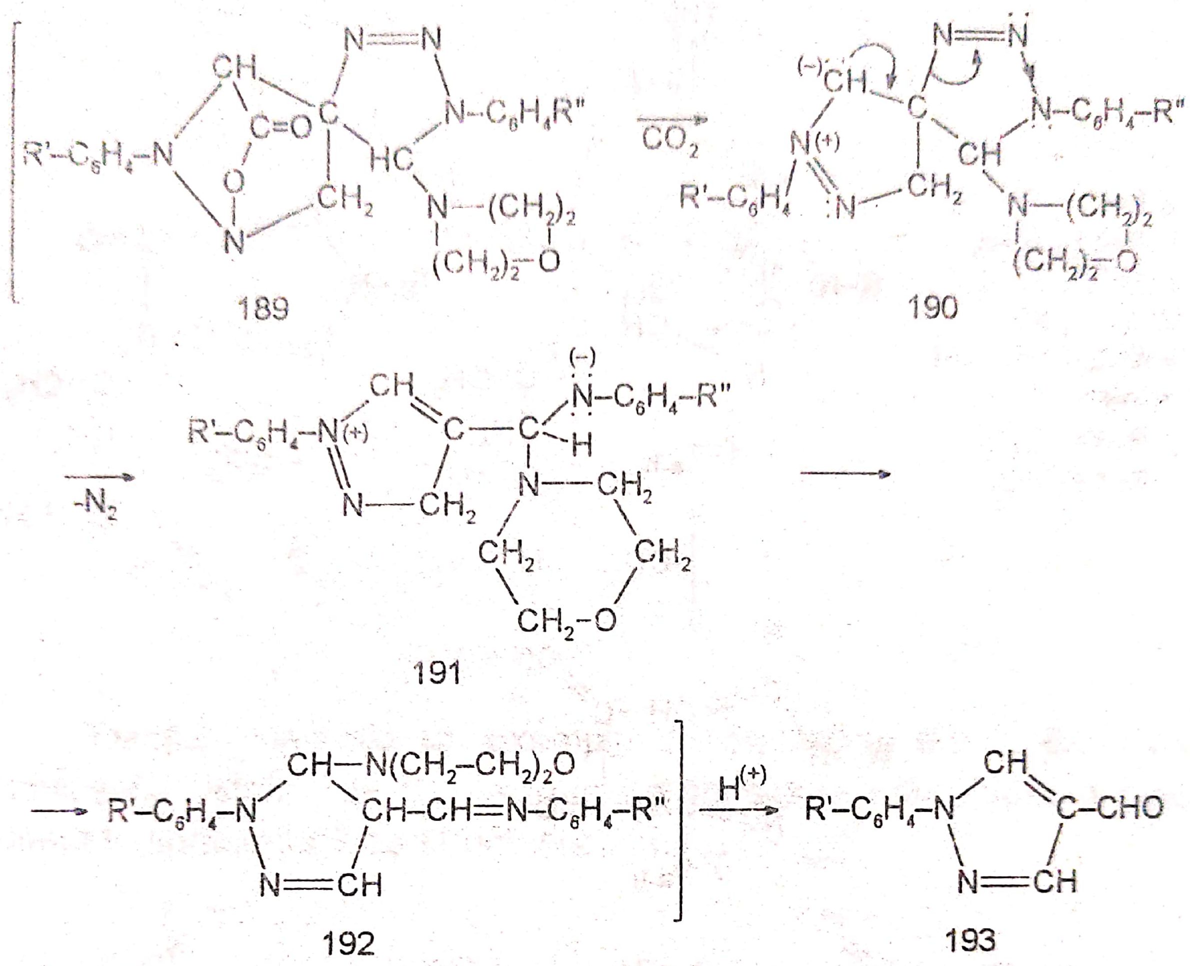
Caracterizarea spectrală a pirazolilor izomeri obținuți cu randament doar de 12% a putut discerne cu certitudine dacă produsul

obţinut este un singur compus pirazolic sau un amestec de izomeri. În cazul în care a folosit o sidnonă disubstituită cum este 3-dimetilamino-4-metilsidnona (184) s-a putut izola esterul dimetilic al acidului 1-metil-5-metiltio-pirazol-3,4-dicarboxilic (185) precum şi esterul metilic al acidului 1-/ 1,2-bis(metoxicsrbonil)etil/-5-metiltio-pirazol-4-carboxilic (186):

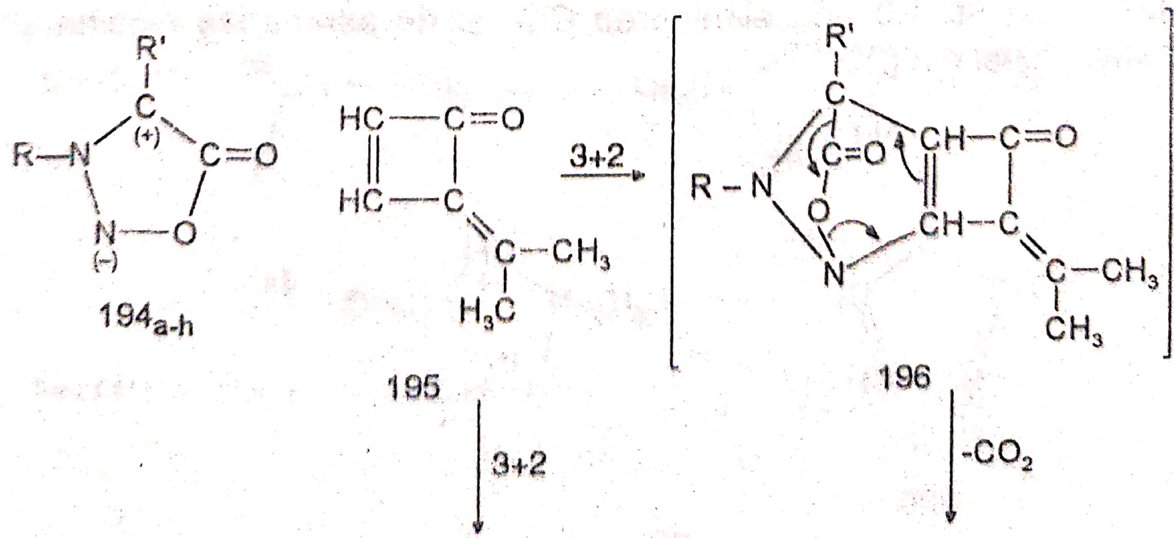


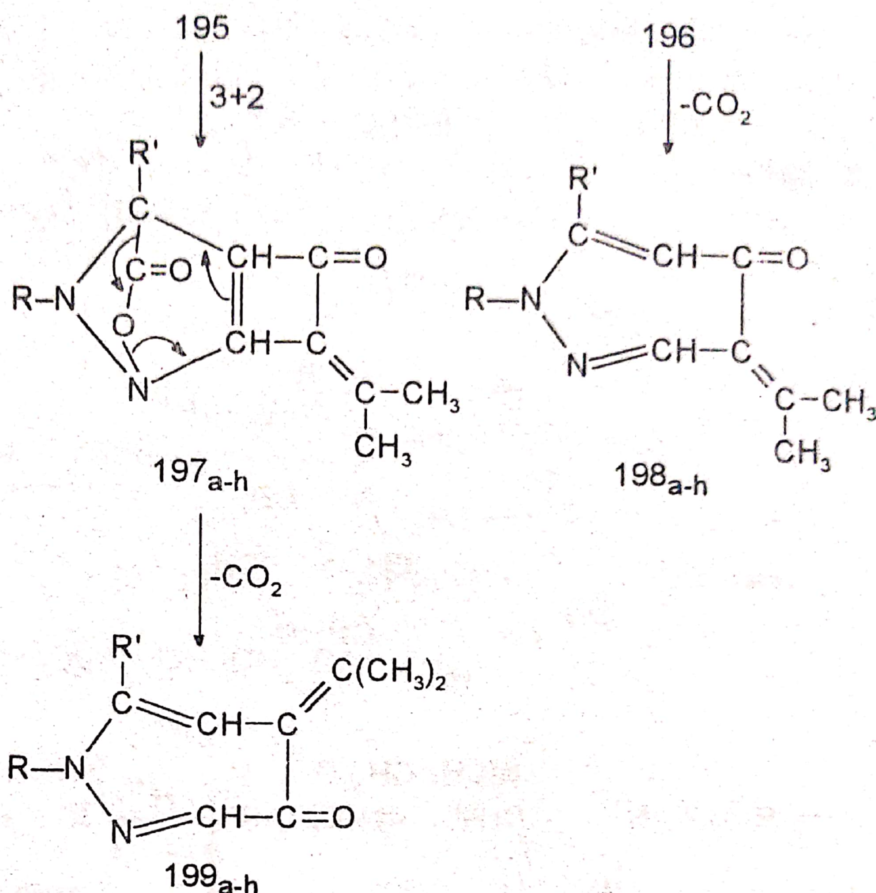
Un rezultat deosebit îl constituie obţinerea unor 4-formil-1-arilpirazoli de tipul (193) prin reacţie dintre sidnonele (187acc) şi 5-amino-4,5-dihiro-4metilen-v-triazolii (188acc) la temperaturi cuprinse între 110°-140°C via cicloadducţilor corespunzători din care se elimină CO_2 şi N_2[63]:



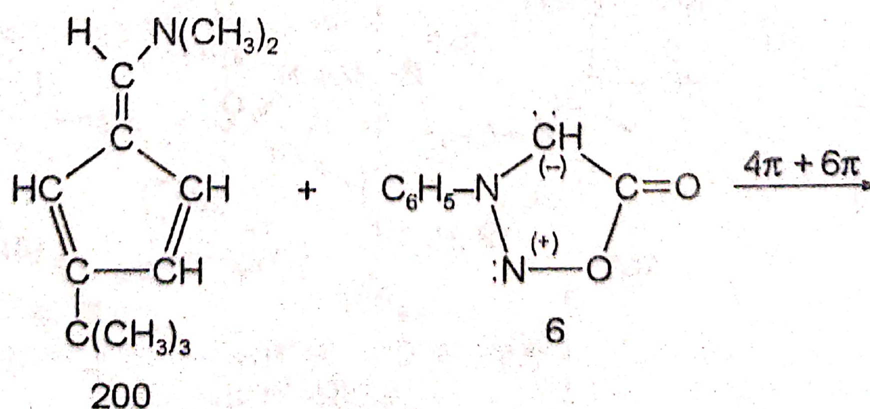


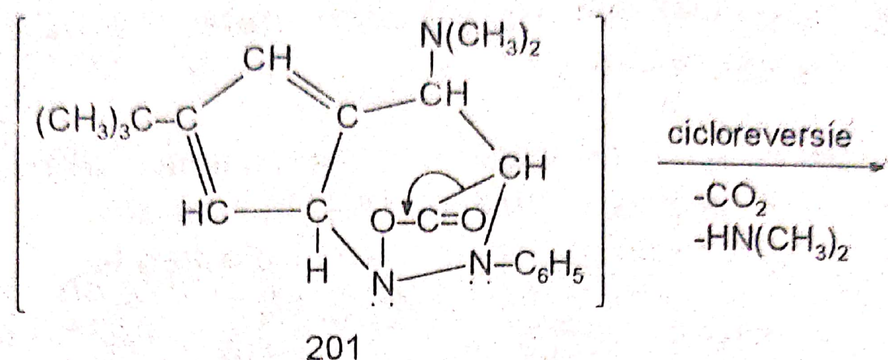
Mai recent, în 1987 F.-J.Mais şi colaboratorii[64] au reuşit să sintetizeze diazepinone regioizomere (198 şi 199) prin reacţia dintre sidnonele ($194_{a\text{-}h}$) şi izopropiliden-ciclobutenona (195):



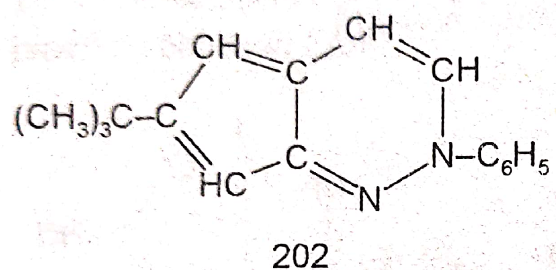


În lucrări recente H.Kato[65-67] studiază cicloadiţii dipolare de tip 1,3 ale compuşilor mezoionici cu troponă, fulvene obţinînd ciclopenta(d)piridazina (202) prin reacţia dintre 6-dimetilamino-2-tert-butilfulvena (200) şi 3-fenilsidnona (6); autorii propun o cicloreversie dipolară de tip 1,3 prin eliminarea CO_2 şi de asemenea eliminarea dimetilaminei din (201):



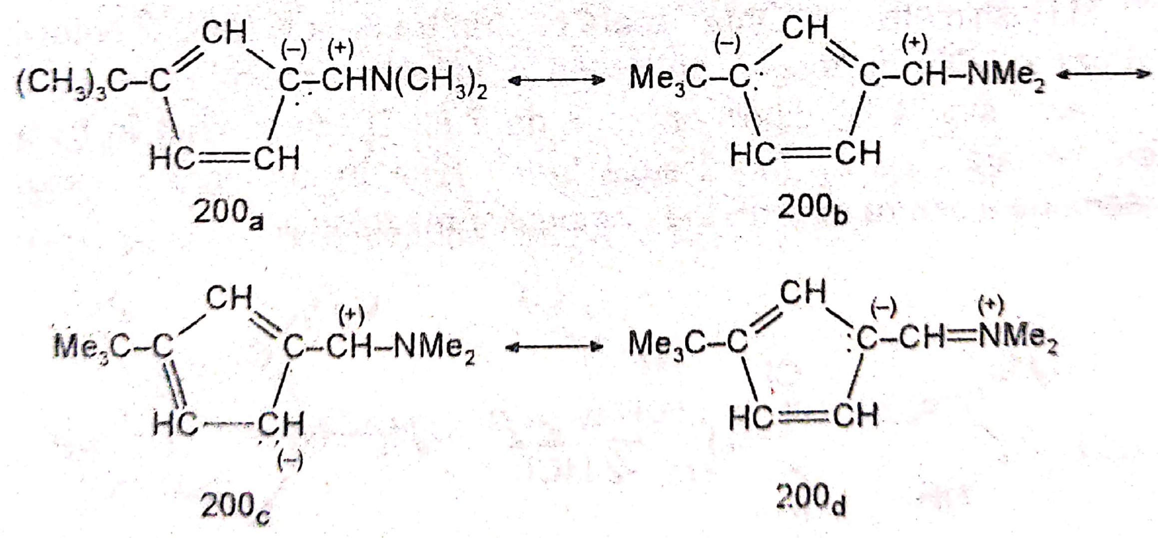


201

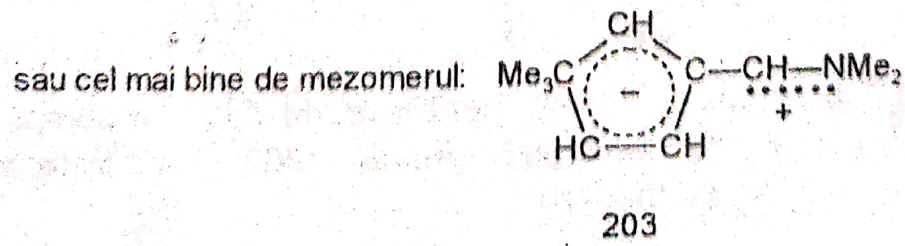


202

Reacţia reprezintă un exemplu de cicloadiţie de tip $4\pi + 6\pi$ participînd sistemul de 10 electroni π 4 din sidnonă iar 6 fulvena care poate fi reprezentată de structurile limită ($200_{a\text{-}d}$):



sau cel mai bine de mezomerul:



203

I.5. Compuşi înrudiţi cu sidnonele: izosidnone, sidnonimine

Din categoria compuşilor mezoionici heteociclici de tipul A, care corespund modelului structural (56), în care atomii participă cu un număr de 2 sau 1 electron la scrierea structurală a moleculei în discuţie, fac parte şi IZOSIDNONELE cu structura mezomerului (204) care reprezintă cel mai probabil această categorie de compuşi sintetizaţi:

b—a, c, 1e – f, d

56

R^2, C—O, R^1—N, +, C—Ö:(–), N

204

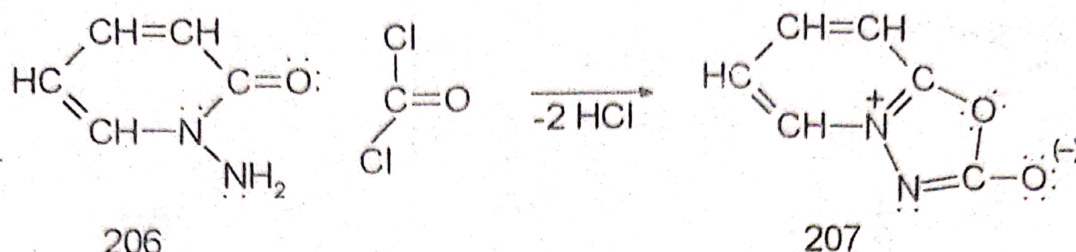
M.Hashimoto şi M.Ohta[68] arată că prin tratarea N-benzoil-N-fenil hidrazinei (205) cu fosgen se obţine 4,5-fenilizosidnona (206) ca o substanţă stabilă cu dipolmomentul de 7,82 D (determinat în benzen) valoare care se încadrează foarte bine în domeniul valorilor determinate pentru majoritatea compuşilor mezoionici:

C_6H_5—C=O, C_6H_5—N—NH_2 (205) + Cl—C(=O)—Cl $\xrightarrow{-2\ HCl}$ C_6H_5—C, Ö:, C_6H_5—N(+), N=C—O:(–) (204a)

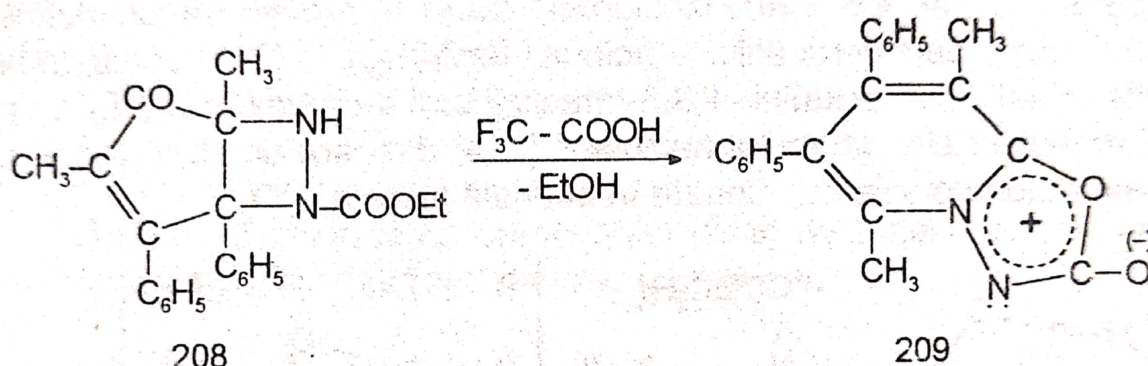
205

204_a

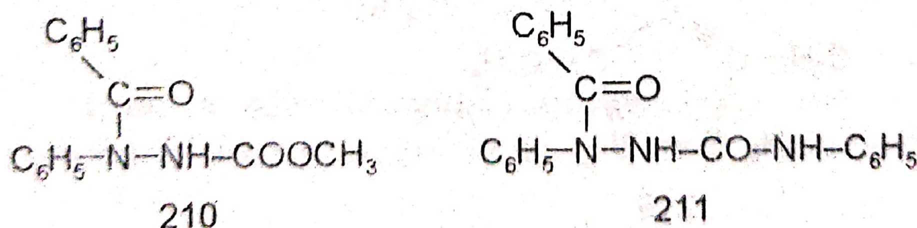
K.Moegerle[69] a sintetizat de fapt pentru prima dată un compus biciclic cu structură de benzoizosidnonă (207) la tratarea 1-amino-2-piridonei (206) cu fosgen:

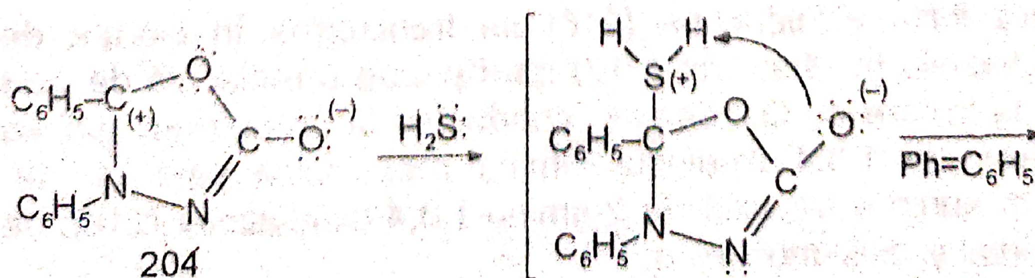


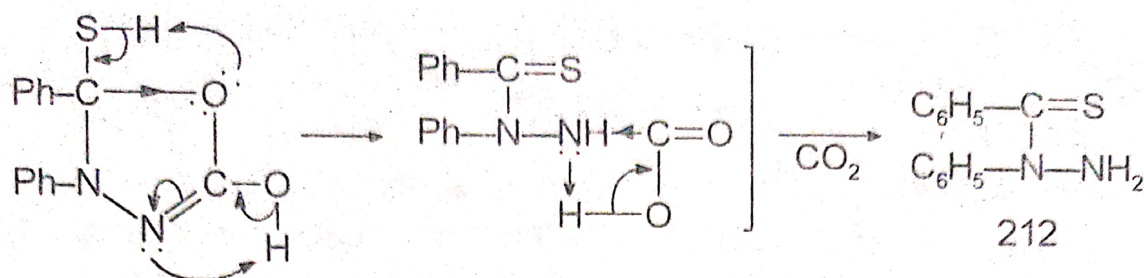
Un compus de același tip de structură (209) a fost sintetizat în 1974 de către D.Mackay și L.L.Wong[70] printr-o neobişnuită izomerizare sub acţiunea acidului trifluoroacetic a esterului etilic al acidului biciclic azetidinic (208):



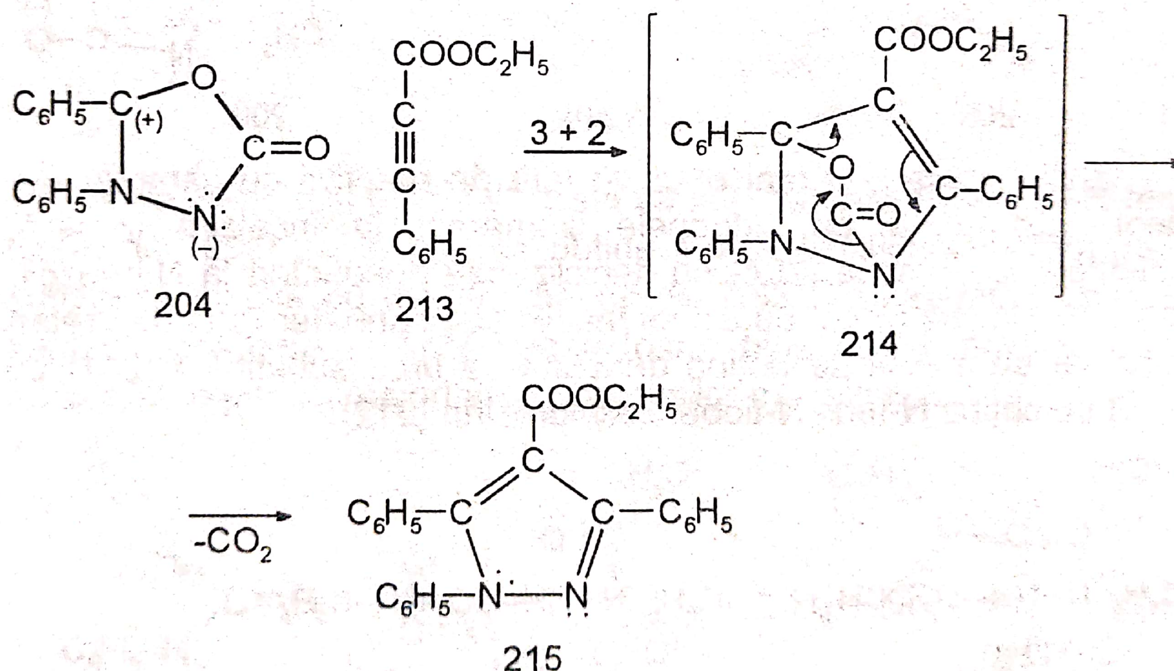
Izosidnonele sînt mai reactive față de reactivii cu caracter nucleofil comparativ cu sidnonele izomere[10]: la încălzire în apă, 4,5-difenil-izosidnona (204) se deciclizează conducînd la N-benzoil-N-fenil hidrazina (205), cu alcool metilic se obţine derivatul de uretan (210) iar cu anilină se obține derivatul de uree substituită (211) cu (H_2S) se obține N-fenil-N-tiobenzoilhidrazina (212):



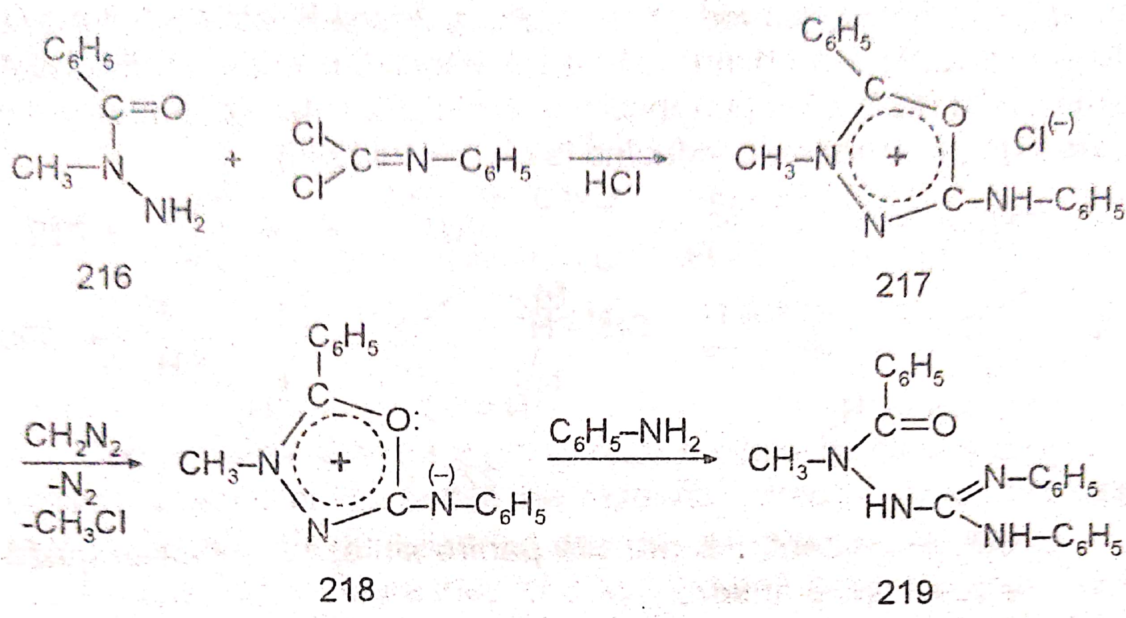




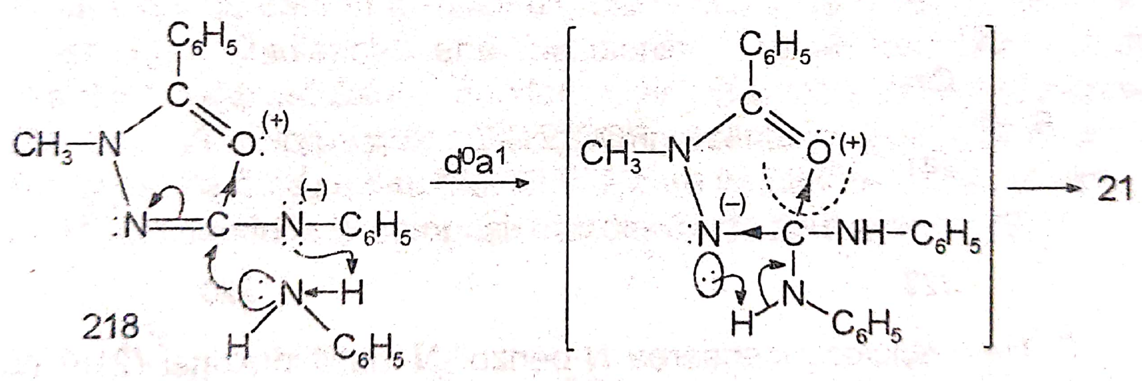
R.Huisgen şi colaboratorii[59] descriu numeroase reacţii ale izosidnonelor în calitate de dipoli 1,3 cu alchene, combinaţii carbonilice ca dipolarofili şi chiar cu derivaţi acetilenici ca dipolarofili cu triplă legătură; astfel, 4,5-difenil izosidnona (204) în reacţie de cicloadiţie 1,3 dipolară cu esterul etilic al acidului fenilpropiolic (213) conduce la esterul etilic al acidului 1,3,5-trifenilpirazol-4-carboxilic (215) prin intermediul cicloadductului neizolabil (214) din care se elimină, ca în toate cicloreversiile menţionate în această lucrare, CO_2:



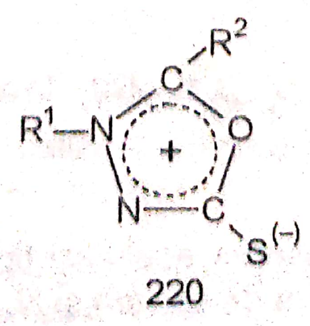
N-benzoil-N-metilhidrazina (216) se transformă în clorura de 1,3,4-oxadiazoliu trisubstituită (217) care pierde o moleculă de acid clorhidric la tratare cu diazometan conducînd la un compus galben cu structură de 1,3,4-oxadiazol-2-imină mezoionică care se denumeşte şi anhidro hidroxid de 2-amino-1,3,4-oxadiazoliu (218); se poate denumi şi izosidnonimina:



Anilina deschide ciclul compusului (218) obţinîndu-se compusul aciclic (219) probabil după următorul mecanism:

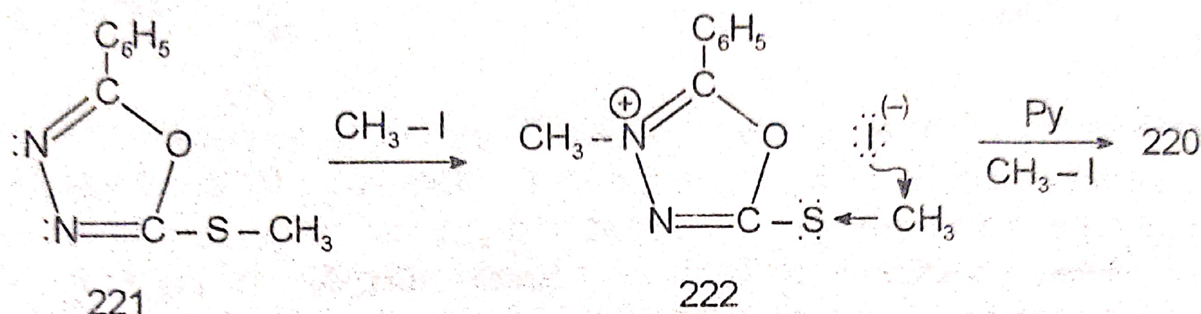


S-au sintetizat compuşi mezoionici cu structura (220) care pot fi consideraţi analogi cu sulf în exociclu ai izosidnonelor[71]:



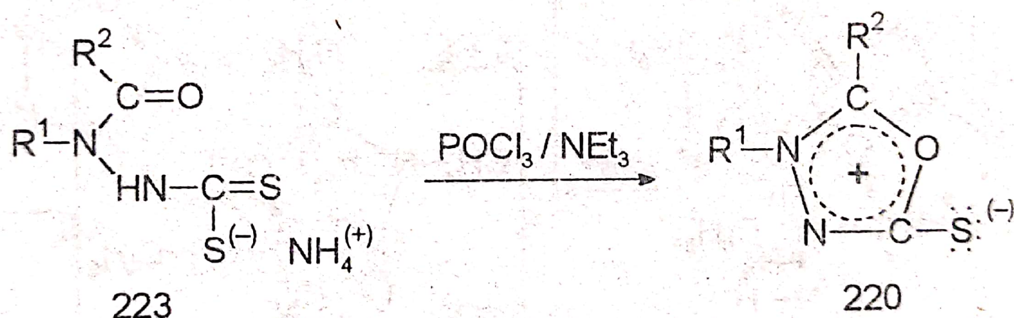
220

Prin alchilarea cu iodură de metil a 2-fenil-5-metiltio-1,3,4-oxadiazolului (221) s-a obţinut iodura de 2-fenil-5-metiltio-3-metil-1,3,4-oxadiazoliu (222) care prin încălzire în piridină suferă o demetilare la nivelul grupării metiltio conducînd la compusul (220):

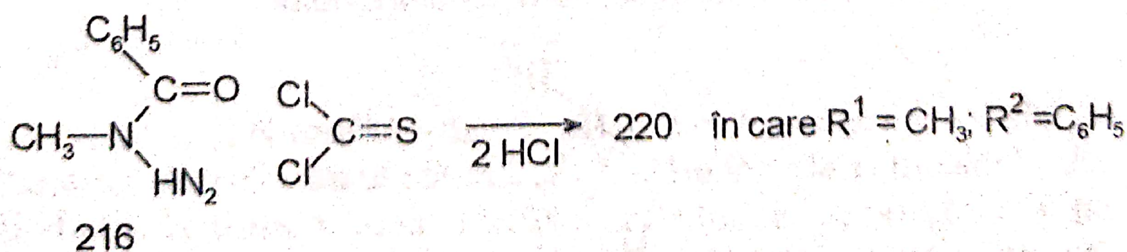


Există, în prezent, trei metode pentru sinteza compuşilor mezoionici de acest tip, şi anume:

1. Ciclizarea sărurilor de amoniu ale derivaţilor de acid ditiocarbamic (223) realizată cu un amestec de oxiclorură de fosfor şi trietilamină[72]:



2. Heterociclocondensarea N-benzoil-N-metilhidrazinei (216) cu tiofosgen metodă descrisă de către R.Grashey şi colaboratorii în 1970[73] şi doi ani mai tîrziu de către A.Ya.Lazaris şi A.N.Egorokin[74]:



3. Heterociclocondensarea aceluiaşi tip de hidrazină nesimetric susbtsituită (216) cu sulfura de carbon şi N, Nidietilcarbodiimida care

serveşte ca reactiv ce „prinde" hidrogenul sulfurat rezultat din reacţie[73,74] (din 224):

216 + C(=S)=S ⟶ CH_3—N(—NH—C(=S)—S—H)—C(=O)—C_6H_5 (224) $\xrightarrow[\text{Et–NH–C(=S)–NH–Et}]{\text{Et–N=C=N–Et}}$ 220

224

Comportarea chimică a compuşilor mezoionici de acest tip este similară sidnonelor de aceea ne rezervăm dreptul de a nu repeta reacţiile chimice de deciclizare care sînt cele mai numeroase.

În anul 1970, R.Grashey şi colaboratorii[75] descriu sinteza unei noi clase de compuşi mezoionici din categoria izosidnonelor, (225) în care sarcina negativă exociclică, într-una dintre structurile limită (sau mai elegant denumită „simbol al reactivităţii chimice"* se localizează la un atom de carbon disubstituit; combinaţiile de acest tip se denumesc 1,3,4-oxadiazol-2 ene mezoionice sau anhidro hidroxizi de 2-alchil-1,3,4-oxadizolul; condensarea N-benzoil-N-metilhidrazinei (216) cu 3,3-dicloroacrilonitril (226) în prezenţa unui catalizator bazic (carbonat de potasiu sau trietilamină care funcţionează ca „acceptor" de HCl) o conduce la compuşii mezoionici de tipul amintit (225):

CH_3—N(NH_2)—C(=O)—C_6H_5 (216) + Cl_2C=C(R)—CN (226) $\xrightarrow{K_2CO_3 \text{ sau } NEt_3}$ 225 [CH_3–N⁺ / C(C_6H_5)–O / N, C–C$^{(-)}$(R)–CN]

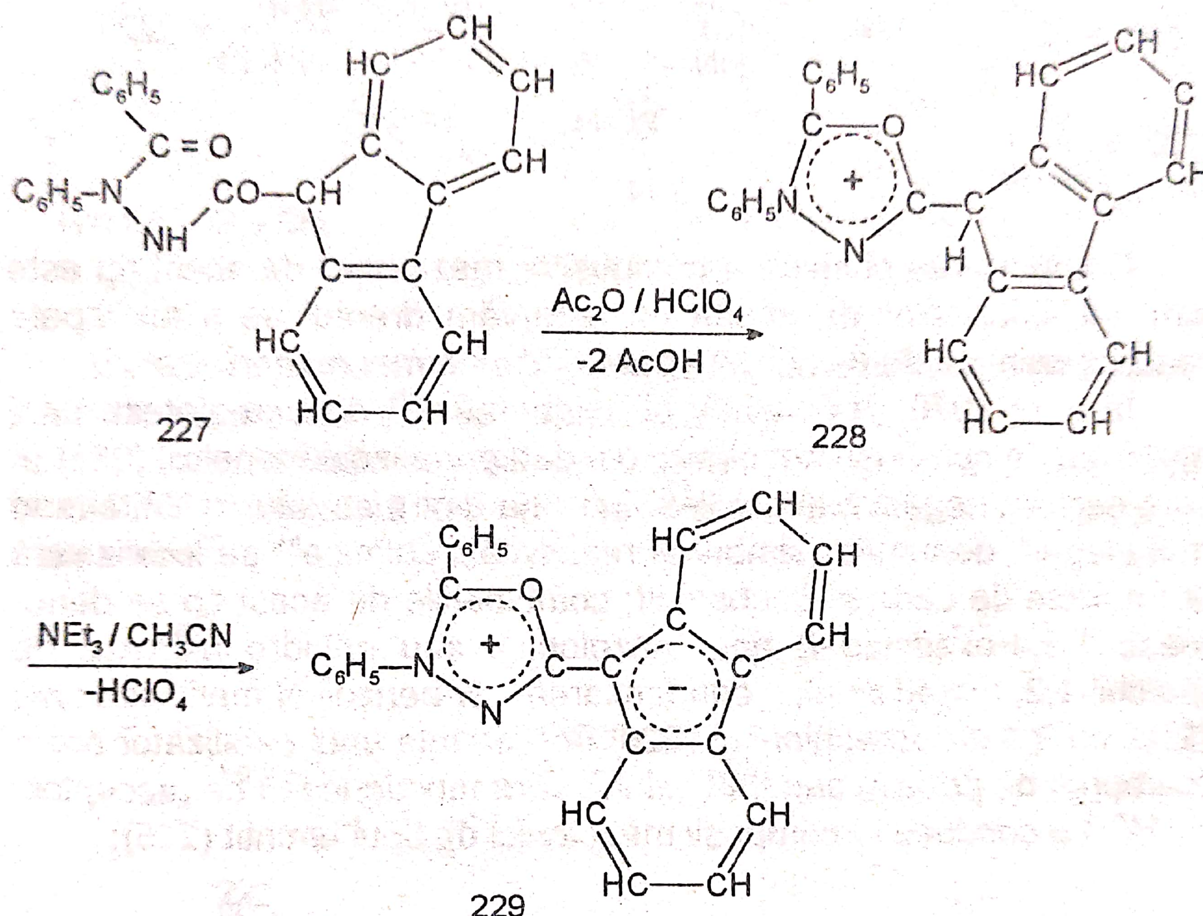
216 226 225

În acelaşi an, 1970, independent de cercetătorii germani, G.V.Boyd şi M.D.Harms realizează o ciclocondensare acid catalizată (amestec de anhidridă acetică şi acid percloric) a unei

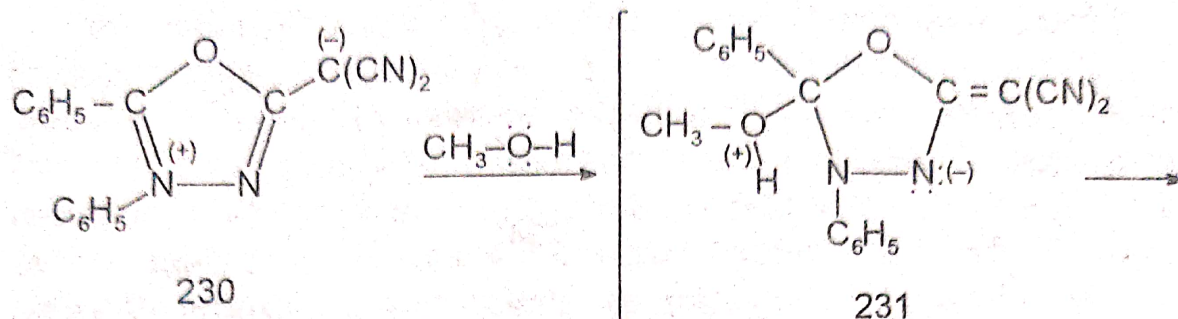
---

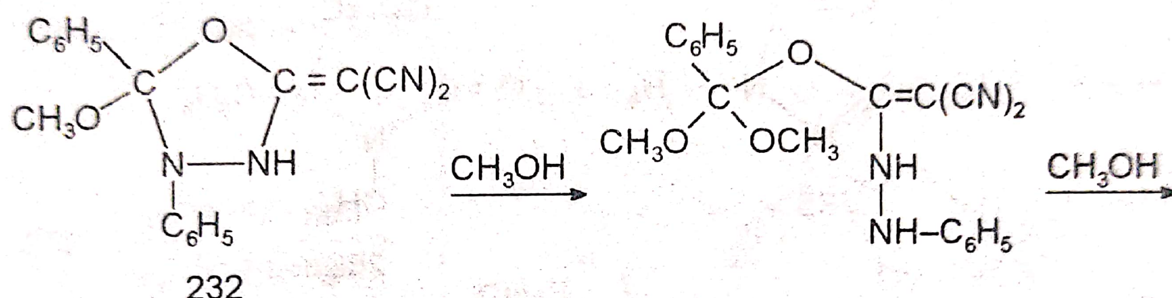
* Autorul mulţumeşte D-lui Prof.dr. Candiano Leonte pentru discuţiile instructive şi observaţiile făcute în timpul redactării acestei lucrări.

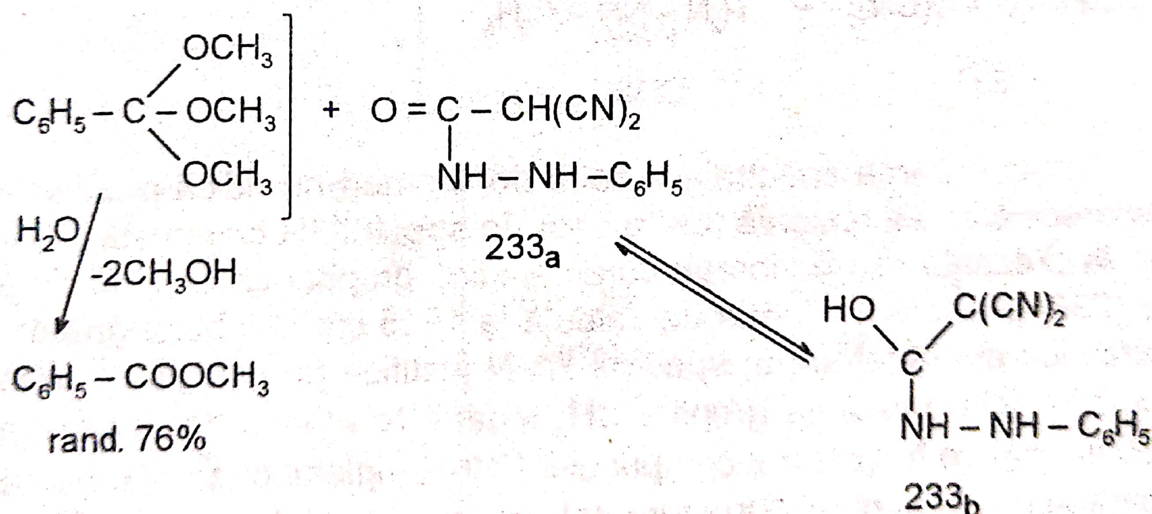
N,N'-diacilhidrazine (227) obținînd o sare de 2-/9-fluorenil/-4,5-difenil-1,3,4,-oxadiazoliu (228) care la tratare cu trietilamină în mediu de acetonitril conduce la un compus mezoionic, solid, de culoare purpurie cu p.t. de 105-106°C (229):



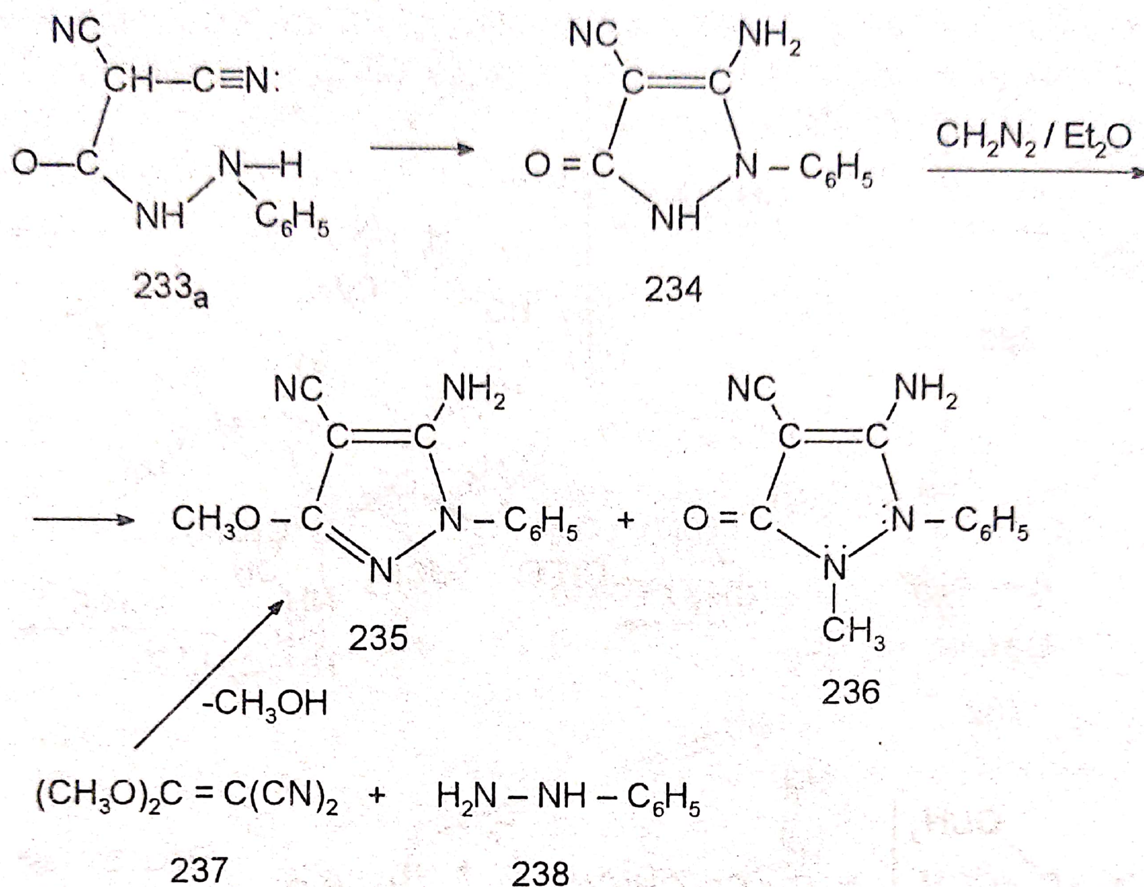
În lucrarea de diplomă elaborată de către K.-H.Schenk la Universitatea din Wuppertal sub conducerea profesorului Hans Gotthardt[77,78], se studiază comportarea chimică a unei combinații mezoionice de tipul (225) și anume 4,5-difenil-1,3,4-oxadiazoliliu-2-dicianmetanura (230) insistîndu-se asupra reacției pe care acest compus mezoionic o dă cu metanolul și oxigenul sub formă de singlet; autorii constată o reacție surprinzătoare care are loc doar în prezența camerei, cu randament de 92% (233_a=233_b) împreună cu banzoat de metil cu randament de 76%. *În absența metanolului reacția nu are loc:*







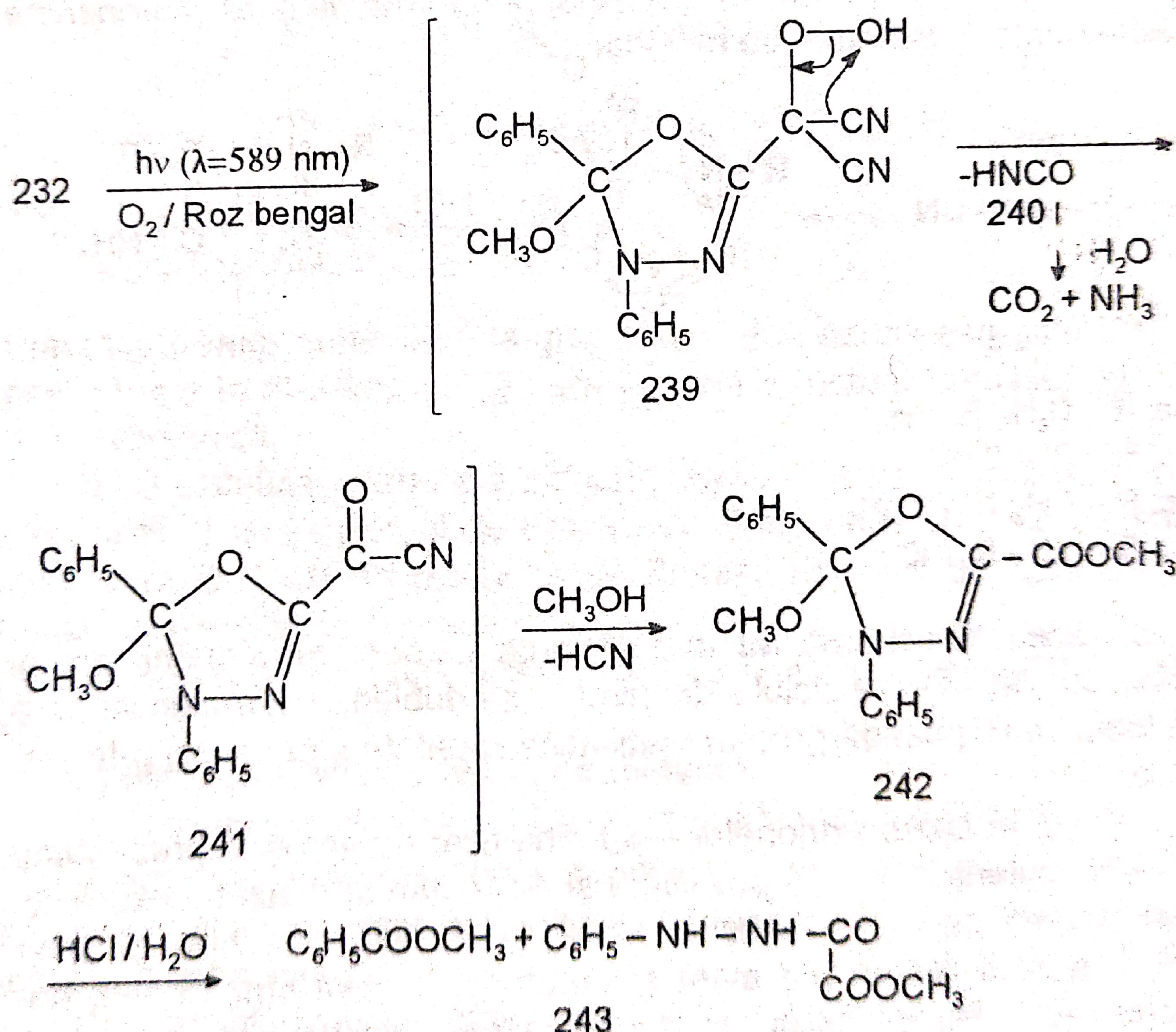
Compusul 233 se ciclizează, la încercarea de recristalizare în derivatul de amino-pirazol (234) care, pentru certificarea structurii, a fost tratat cu o soluție eterică de diazometan obținîndu-se un amestec de pirazoli izomeri (235 și 236) în raport de 72% / 28% și care au putut fi separați prin cromatografie în strat subțire. Pirazolul O-metilat (235) a fost sintetizat într-o reacție independentă prin tratarea 1,1-dician-2,2-dimetoxietenei (237) cu fenilhidrazida (238):



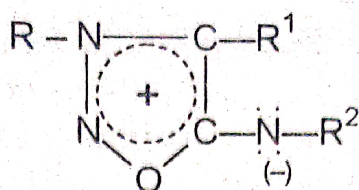
Caracterizarea spectrală a celor doi izomeri nu ridică probleme deoarece cum se observă foarte uşor, în spectrul IR compusul (235) nu va prezenta nici o vibraţie caracteristică grupării carbonil în timp ce (236) prezintă o vibraţie de valenţă la 1625 cm^{-1} atribuită grupării lactamice din heterociclu; spectrul RMN justifică prin singletul de la δ = 3,84 ppm prezenţa grupării CH_3 legată de atomul de oxigendin 235 în timp ce în spectrul compusului (236) singletul grupării metilice apare la δ = 2,79 ppm. Structura este confirmată şi de spectrul RMN de C^{13} în care, pentru ultimul compus apar semnale de rezonanţă la δ = 61,76(C-4), 160,25(C5) şi 1167,66(C3) ppm.

Obţinerea relativ uşoară a derivatului de hidrazină (233) a fost explicată de către autorii citaţi prin adiţia primei molecule de metanol în poziţiile 3 şi 5 ale compusului mezoionic (230) urmată de adiţia celei de a doua molecule de metanol şi apoi de încă una într-o reacţie de metanoliză cînd rezultă benzoatul de metil ca produs secundar.

În continuare aceiaşi autori prezintă rezultatele interesante obţinute la acţiunea oxigenului singlet asupra compusului (230); în prezenţa metanolului ca solvent oxigenul transformă produsul (232) într-un hidroperoxid (239) care trece în acid izocianic (240) şi carbonilcianura (241) care prin metanoliză pierzînd acid cianhidric trece în esterul metilic al acidului 4,5-dihidro-5-metoxi-4,5-difenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilic (242); acesta se transformă, în mediu acid, în benzoat de metil (randament 68%) şi ester metilic al acidului ceto-2-fenilhidrazinoacetic (243)

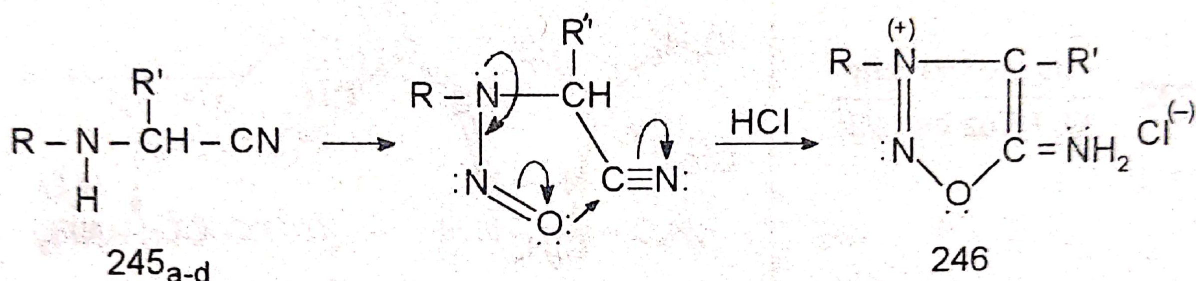


Printre compuşii mezoionici organici, de interes deosebit, s-au bucurat în ultimii 35 de ani analogii cu azot exociclic al sidnonelor, aşa numitele *SIDNONIMINE*. Formula generală a acestor combinaţii este cea a 1,2,3-oxadiazol-5-iminelor mezoionice (244):



244

Sinteza sidnoniminelor s-a realizat la opt ani de la prevederea făcută de W.Baker şi colaboratorii[1] de două grupe de cercetători, una japoneză condusă de H.Kato[80] şi una engleză a lui P.Brookes, care, independent, au obţinut şi izolat sub formă de sare sidnonimina (244) conform schemei de mai jos:



$245_{a\text{-}d}$ 246

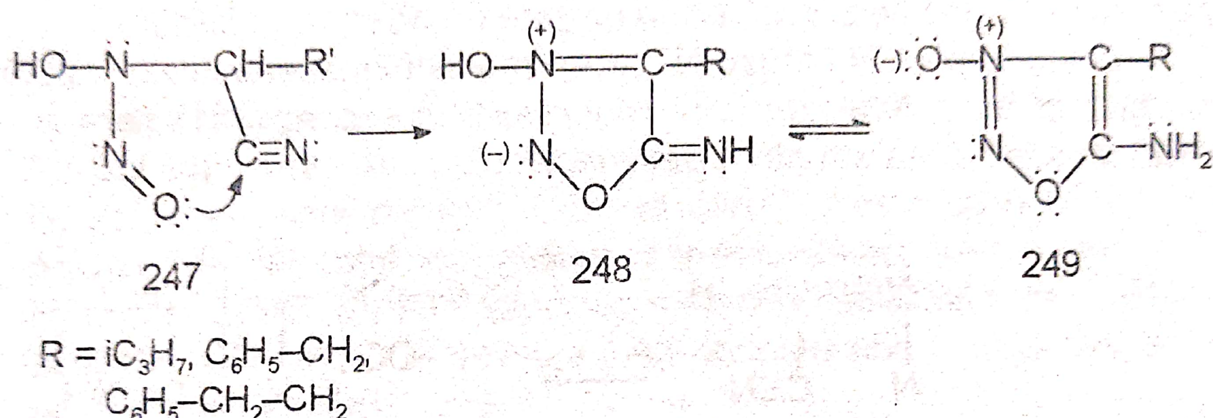
a: R = C_6H_5; R' = H
b: R = R' = C_6H_5
c: R = CH_3; R' = iC_4H_9
d: R = CH_3; R' = iC_5H_{11}

După această schemă au fost obţinute numeroase sidnonimine şi chiar derivaţi în care ciclul sidnoniminic se dublează în molecule care în locul lui R' posedă grupări metilenice repetate sau resturi p-fenilenice.

Ca şi în cazul sidnonelor s-au sintetizat numeroşi reprezentanţi cu substituienţi diferiţi în poziţiile 3 şi 4 precum şi la azotul exociclic, substituienţi care pot fi resturi alchil, cicloalchil, arilachilici şi chiar arilici; aceste resturi pot avea şi heteroatomi cum sînt oxigen, halogen, azot. Nu s-a reuşit ciclizarea în cazul în care N-nitrozoaminoacetonitrilii posedă la gruparea amino substituienţi cu efect puternic atrăgător de electroni cum sînt arilacetil sau arilsulfonil. De mare interes se bucură sinteza sărurilor sidnoniminelor care posedă în poziţia 3 grupări dialchilamino sau cicloalchilamino care rezultă

prin heterociclizarea derivaţilor N-nitrozoaminonitrililor substituiţi la azot cu substituienţii amintiţi mai sus; dintre aceste combinaţii cele mai studiate sînt cele care au restul de morfolină, piperidină şi piperazină.

Prin ciclizarea N-nitrozo-hidroxilaminoacetonitrililor substituiţi (247) s-au obţinut 3-hidroxisidnonimine substituite în 4 cu resturi alifatice sau aril-alifatice (248)[81]:



Prin migrarea protonului de la gruparea OH la azotul exociclic (248) poate trece în N-oxidul (249) care posedă structură betainică şi nu una mezoionică.

S-au sintetizat săruri ale sidnoniminelor în care atomul de azot din poziţia 3 ca şi atomul de carbon din 4 fac parte dintr-un sistem ciclic cum ar fi cel de izochinolină. Sinteza sărurilor de tipul (246) constă în general din 3 etape:

a) obţinerea α-aminonitrilului N-substituit (cu cel puţin un H mobil)

b) nitrozarea aminonitrilului precedent în poziţia α

c) ciclizarea acid catalizată a nitrozoderivatului obţinut.

α-Aminoacetonitrili se obţin de obicei prin reacţia de cianometilare a aminelor primare respective: ca agent de cianurare se foloseşte acetoncianhidrina.

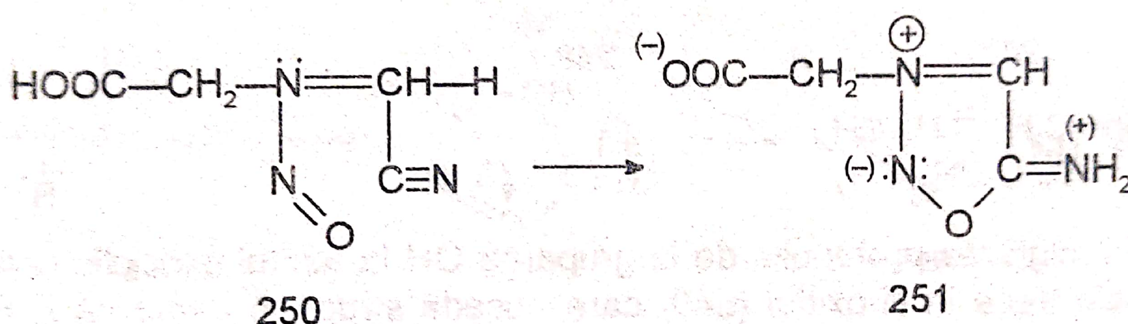
Cianmetilderivaţii aminoacizilor de obicei se prepară în mediu alcalin.

Etapa a doua, nitrozarea, se realizează cu azotit de sodiu în prezenţa acizilor minerali; dacă se utilizează un exces de azotit procesul poate să continue şi să se obţină săruri ale sidnoniminelor

cu anioni azotit sau azotat care compensează din punct de vedere electric sarcina pozitivă a ciclului obţinut.

În cea de a treia etapă, cea de ciclizare, se foloseşte cel mai frecvent acidul clorhidric în diferiţi solvenţi organici ca: alcooli inferiori- metanol, etanol, n- sau i-propanol, eter etilic, tetrahidroru-ran, dicloroetan, clorura de metilen, cloroform, acetat de etil, ace-tonă, etc. Se pot folosi şi alţi acizi anorganici ca de exemplu acidul sulfuric sau chiar acizi organici în calitate de agenţi de ciclizare.

Autoprotonarea N-nitrozo-N-carboximetilaminoacetonitrilului (250) poate fi la baza înţelegerii obţinerii derivatului ciclic (251) care po-sedă de asemenea structură betainică:

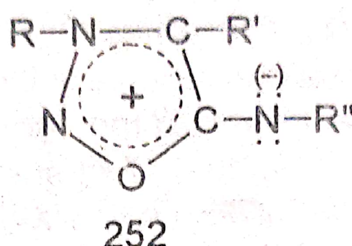


Reacţia de heterociclizare sub acţiunea acidului clorhidric poate fi însoţită de reacţii secundare cum este denitrozarea N-nitrozoami-noacetonitrilului cu eliminarea clorurii de nitrozil; probabil din acest motiv nu reuşeşte ciclizarea în cazul N-nitrozo-N-terțbutilamino-acetonitrilului. Se propune ca din punct de vedere experimental să se lucreze la temperaturi mai joase decît 10°C pentru a se evita procesul secundar, nedorit, de denitrozare.

Studiile cineticii procesului de ciclizare, sub acţiunea acizilor, a N-nitrozoaminoacetonitrilor prin metode spectrofotometrice au arătat că, în cazul, substituienţilor nearomatici de la atomul de azot reacţia este de ordinul întîi faţă de nitrozoderivat şi de ordinul întîi faţă de nitrozoderivat şi de ordinul al doilea faţă de proton. Viteza de reacţie creşte de aproximativ 2 ori atunci cînd restul alifatic este ciclohexil faţă de cel mai simplu rest alchilic – metilul. Foarte greu ciclizează aşadar N-metil derivatul N-nitrozoaminoacetonitrilului faţă de cel al N-adamantil corespunzător care ciclizează de 1500 ori mai repede.



Mult mai laborios s-au studiat derivaţii substituiţi la azotul exo-ciclic al sidnoniminei cu formula generală (252):



252

Prin reacţia dintre cloruri acide sau anhidride ale acizilor carboxilici cu săruri ale sidnoniminelor de tipul (246) s-au sintetizat N_6-acilsidnonimine de tipul (252) în care R', este un rest acil care provine din agentul de acilare corespunzător; se cunosc chiar N_6-formil derivaţi de tipul (252) ca şi acetoacetilsidnonimine cînd R" este CH_3-CO-CH_2-CO- ultimele fiind obţinute prin reacţia dintre sidnonimină şi dicetenă.

S-au sintetizat şi N_6-carbamoilderivaţi ai sidnonelor cu R": C-NHR în care X=O sau S obţinuţi prin adiţia derivatului nesubstituit la azotul exociclic la izocianaţi sau izotiocianaţi; reacţia se realizează între clorura de tip (246) şi sistemul heterocumulenic în prezenţa catalizatorilor bazici (piridină, acetat de sodiu sau bicarbonat de sodiu în mediu apos) care neutralizează HCl şi pun în libertate sidnonimina nesubstituită, care, fără a fi izolată, se adiţionează la izocianatul sau izocianatul respectiv. În mediu apos de multe ori se obţine derivatul de uree sau tiouree care sînt produşi secundari, nedoriţi.

Se cunosc şi derivaţi N_6-arilsulfonici ai sidnoniminelor de tipul (252) în care R" este SO_2Ar, nucleul aromatic putînd avea diferiţi substituienţi. Se are în vedere activitatea acestora ca şi în cazul sulfonamidelor sau mai pe scurt a sulfamidelor care revin în actualitate privind lupta împotriva bacteriilor gram-pozitive şi gram-negative.

Sînt preparate sidnonimine în care la azotul exociclic R"=$POCl_2$, NO sau NO_2.

SIDNONIMINELE au fost bine caracterizate din punct de vedere spectral:

a. *În spectrele electronice în UV* sărurile sidnoniminelor posedă 2 maxime intense 270-306 şi 200-208 nm; cînd în poziţiile 3 şi 4 există substituienţi aromatici iar azotul exociclic posedă un rest acil apare un nou maxim la 222-260 nm.

b. *În spectrele de infraroşu* sărurile sidnoniminele posedă vibraţii de valenţă caracterizate prin maxime intense la 1670-1700 cm^{-1} caracteristic pentru dubla legătură C=N şi de asemenea vibraţia de deformaţie a ionului imoniu =NH- de al 1588-1606 cm^{-1}; în spectrele sidnoniminelor nesubstituite în poziţia 4 se prezenta cu o slabă intensitate frecvenţa de vibraţie a legăturii C-H în domeniul 3110-3205 cm^{-1}; pentru N_6-acilsidnonele se prezintă un maxim intens atribuit grupării carbonilice la 1620-1670 cm^{-1}; la N_6-carbamoilsidnonimine se întîlnesc următoarele caracteristici: $\nu_{C=O}$ 1640-1660 cm^{-1}, $\nu_{C=N}$ 1580-1600 cm^{-1}, ν_{NH} 1510-1540. N_6-nitrozosidnoniminele posedă caracteristici atribuite grupării N=O la 1300-1350 şi 1400-1420 cm^{-1} în timp ce legăturile C=N au ν=1500-1600 cm^{-1} iar legătura N-N la 1090-1100 cm^{-1}.

c. *În spectrele de rezonanţă magnetică nucleară* se caracterizează foarte simplu atomul de hidrogen din poziţia 4 care, în funcţie de substituienţii care afectează vecinătatea electro-magnetică a acestora, prezintă valori ale deplasărilor chimice la δ = 7,4-8,1 ppm ceea ce dovedeşte un mai mare efect de dezecranare a ciclului sidnonimic în comparaţie cu cel sidnonic (la care δ = 6,2-6,8 ppm).

O particularitate o posedă semnalul deplasării chimice a hidrogenului din aceeaşi poziţie în cazul sărurilor N_6-acilsidnoniminelor la care δ = 8,3-8,8 ppm.

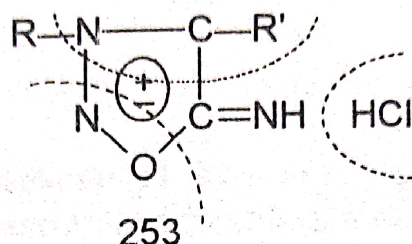
Semnalul protonilor grupării metil din poziţia 3 a sidnoniminelor se prezintă sub forma unui singlet la δ = 5,5 ppm.

Cu ajutorul spectrelor RMN ^{1}H şi ^{13}C s-a reuşit a se certifica structura multor combinaţii din calsa sidnoniminelor[82].

d. Sidnoniminele ca şi sidnonele au fost analizate şi din punct de vedere *polarografic*; cu ajutorul polarografiei oscilografice s-a determinat concetranţia N_6-fenilcarbamoil-3-fenilizopropilsidniminei în sîngele animalelor de experienţă (pentru medicamentul denumit SIDNOCARB)[83].



e. Din *spectrul de masă* al clorhidraţilor sidnoniminelor de tipul (246) se pot observa cele trei fragmente (N=O, C=NH şi N-CR') care se ordonează perfect conform schemei de mai jos (253):



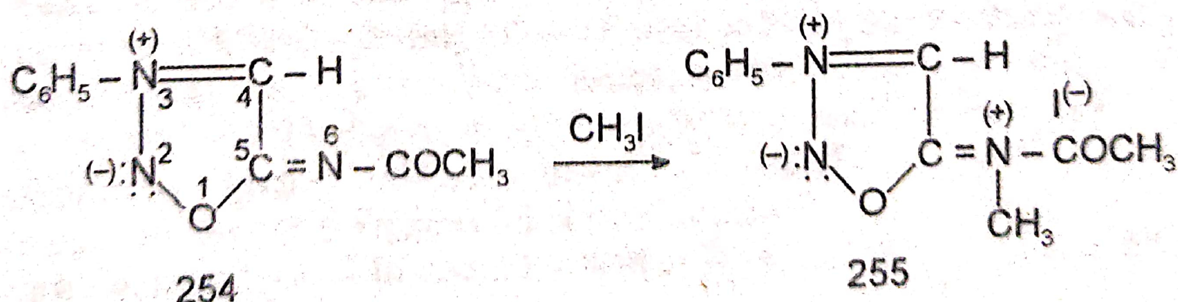
Din punct de vedere al proprietăţilor chimice se disting două mari categorii de reacţii:

1. Reacţii la catena laterală a sidnoniminelor şi la nucleu fără deciclizarea acestora şi

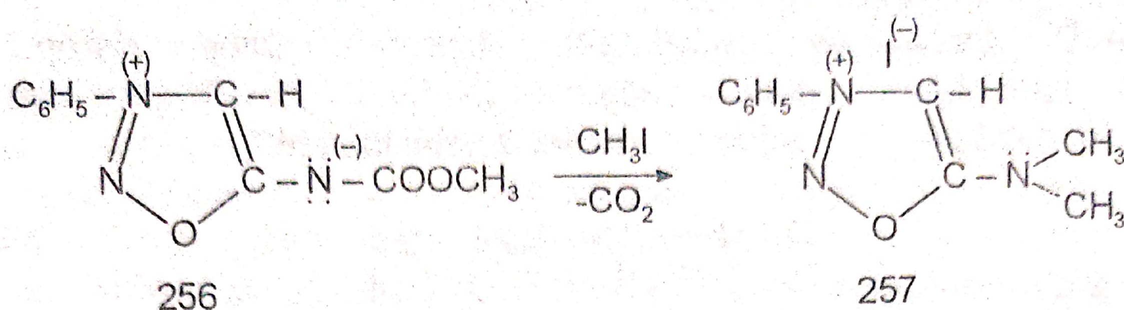
2. Reacţii de deciclizare.

Vom prezenta cele mai recente date privind ambele tipuri de reacţii.

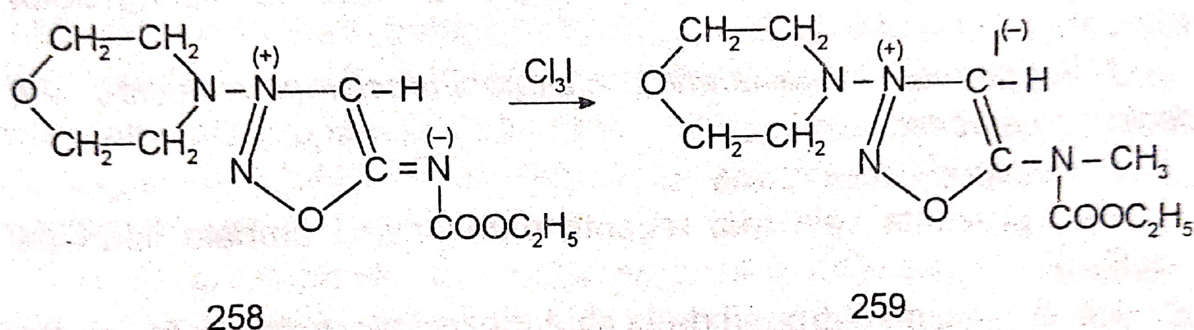
1.a. Atomul de hidrogen de la azotul exociclic, notat cu N_6, poate fi cu uşurinţă substituit cu grupări acil, sulfonil, nitrozo, nitro chiar aşa cum s-a arătat mai înainte. Interesant de notat că acest azot poate fi alchilat; la tratare cu iodură de metil N_6-acetil-3-fenilsidnonimina (254) s-a obţinut iodmetilatul (255) – reacţia s-a realizat în condiţii blînde, prin refluxare în acetonă:



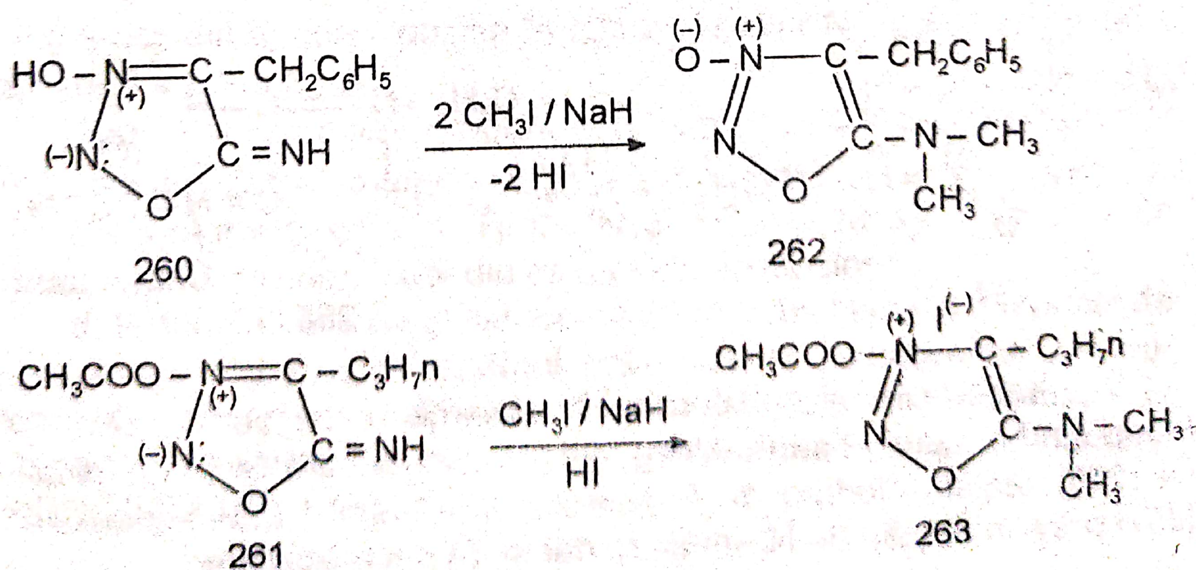
V.G.Yashunskii şi colaboratorii[84] remarcă o reacţie interesantă atunci cînd a încercat să metileze N_6-metoxicarbonil-3-fenilsidnonimina (256) obţinînd iodura de 5-dimetilamino-3-fenil-1,2,3-oxadiazoliu (257) printr-o reacţie de N_6-metilare dar şi de decarboxilare:



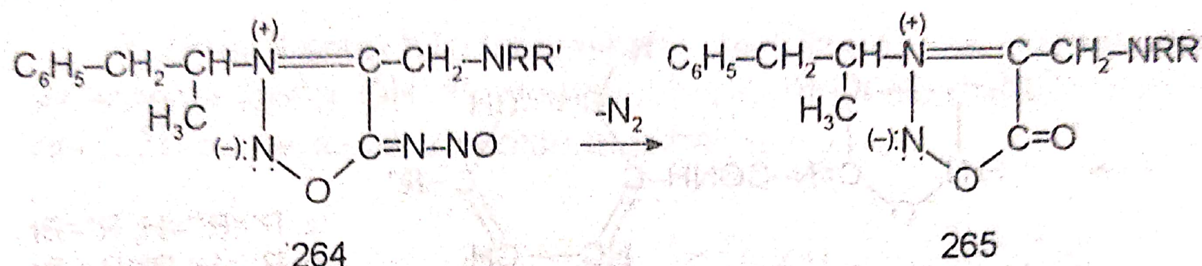
K.Masuda[80] reuşeşte metilarea N_6-etoxicarbonil-3-morfosidnoniminei (258) fără a observa şi decarboxilarea mai sus menţionată; se obţine iodura produsului N-metilat (259):



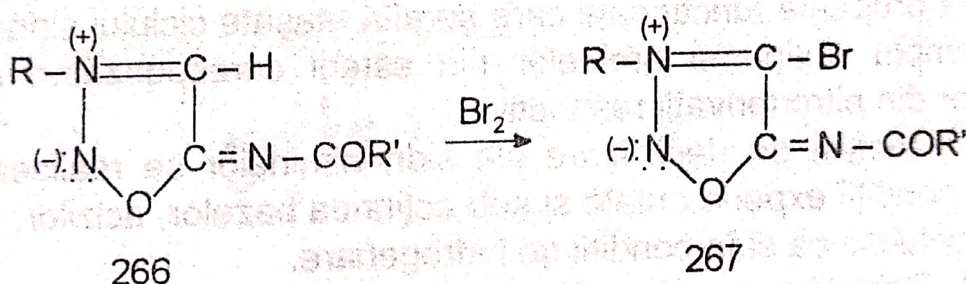
S-au obţinut săruri de tipul (257) prin acţiunea iodurii de metil sub influenţa hidrurii de sodiu asupra 3-hidroxi-4-benzilsidnoniminei (260) ca şi asupra 3-acetoxi-4-npropilsidnoniminei (261) obţinîndu-se (262) şi (263):



Interesante sînt reacţiile de transformare a sidnoniminelor în sidnonele corespunzătoare deoarece pot realiza sinteze indirecte ale acestora din urmă mai ales în cazul în care aminoacizii nu pot fi nitrozaţi; din păcate rezultatele nu sînt detaliate decît într-un patent[85-80]:

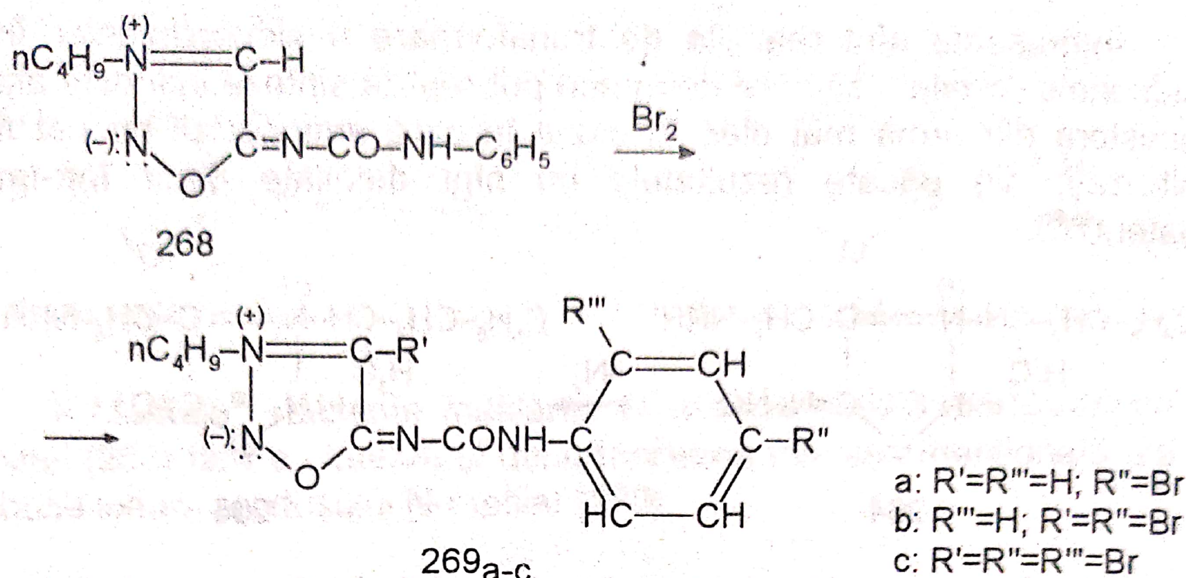


1.b. Cea de a doua categorie de reacţii chimice caracteristice ciclului sidnonimic fără ca acesta să fie afectat, în sensul deciclizării, o reprezintă în special substituirea atomului de hidrogen din poziţia 4 a ciclului aşa cum redăm în schema următoare:



Bromurarea N_6-acilsidnoniminelor (266) se realizează uşor în mediu de eter etilic sub acţiunea catalitică a bicarbonatului de sodiu (acceptor al NBr secundar) folosind chiar şi N-bromosuccinimidă. Se menţionează că în cazul sidnoniminelor substituite în poziţia 3 cu resturi alchilice, reacţia de bromurare decurge mai lent decît în cazul compuşilor similari cu substituienţi aromatici[85]; se specifică de asemenea de către Yashunskii şi colaboratorii[86] ca reacţia de bromurare decurge bine şi în cazul derivaţilor N_6-substituiţi cu grupări arilsulfonilice.

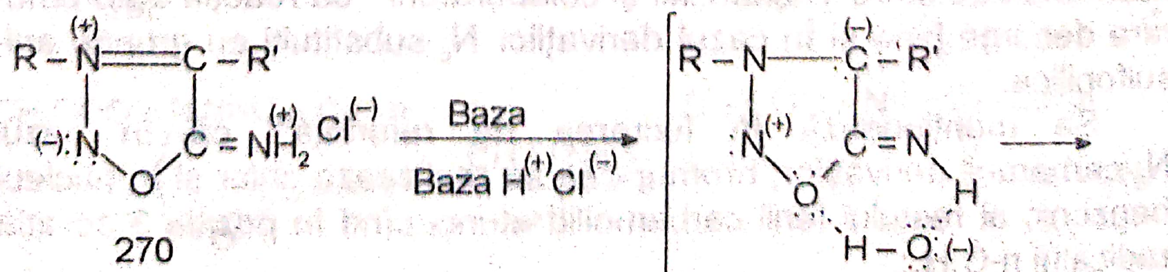
Se menţionează în lucrarea de referinţă[80] că în cazul N_6-carbamoil derivaţilor, bromurarea se realizează chiar şi în nucleul benzenic al restului fenil-carbamoilic atunci cînd în poziţia 3 se află radicalul n-C_4H_9:

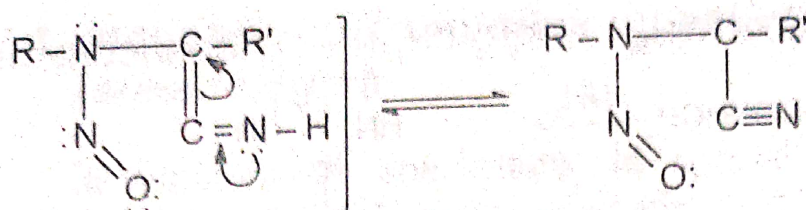


Interesantă este nitrarea sidnoniminelor cînd se obţin produşi nitrici doar în nucleele benzenice din poziţiile exociclice, neputînd fi introdusă gruparea nitro în poziţia 4. În mod similar s-au realizat reacţii la grupările funcţionale care se află ataşate ciclului sidnonimic de exemplu obţinerea amidelor din esterii corespunzători sau a aminelor din nitroderivaţii respectivi.

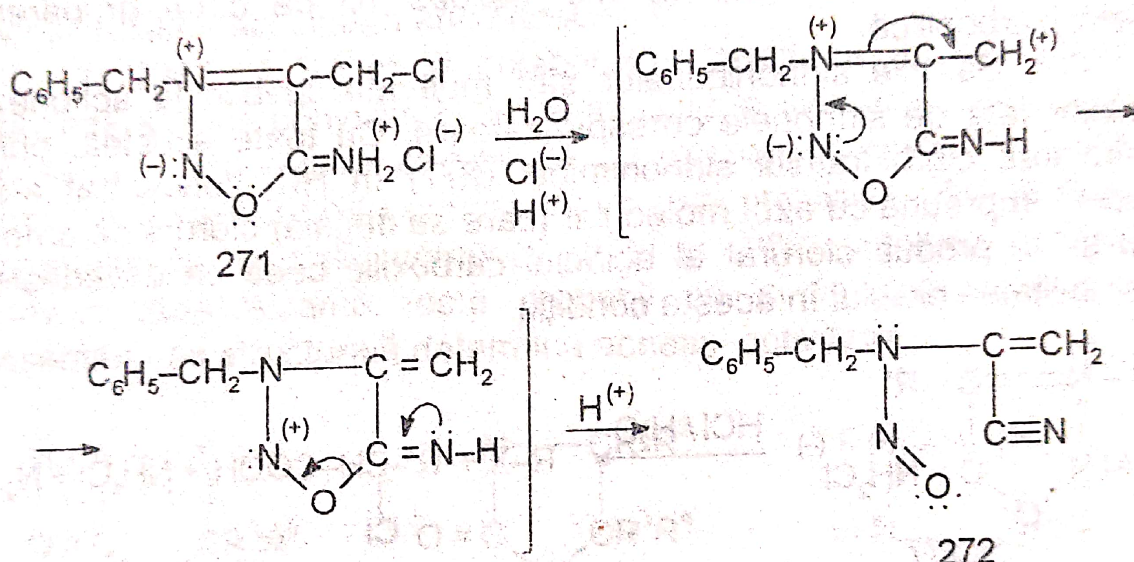
2. Reacţiile de deciclizare ale sidnoniminelor se realizează în diferite condiţii experimentale şi sub acţiunea bazelor, acizilor, termic sau fotochimic ca şi în condiţii de hidrogenare.

2.1. Deciclizarea sub acţiunea bazelor conduce la N-nitrozoaminonitrilii de plecare; se foloseşte o soluţie de bicarbonat de sodiu la temperatura de 0°C dacă se ia ca sidnonimină iniţială clorhidratul acesteia. Pentru deciclizare se pot folosi şi baze organice de exemplu piperidina; prin studii polarografice s-a dovedit că în prima fază are loc deprotonarea sării sidnoniminei şi apoi ionul $OH^{(-)}$ produce deciclizarea observată mai sus:

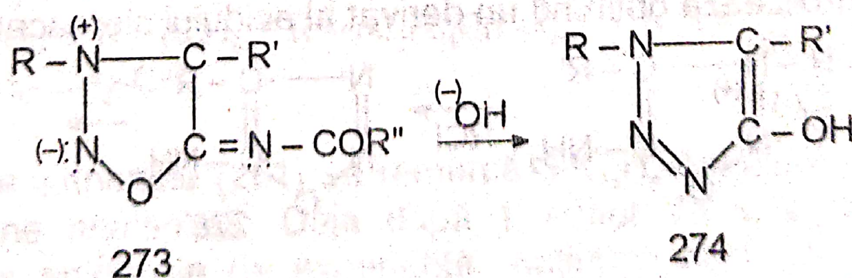




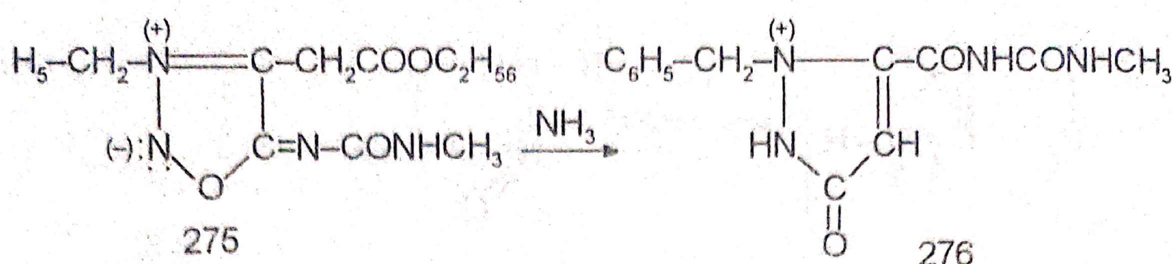
În seria 3-arilalchilsidnoniminelor deciclizarea s-a realizat chiar în absenţa ionilor $OH^{(-)}$[87]: clorhidratul 3-benzil-4-clorometilsidnonimi-nei (271) se deciclizează conform schemei:



Interesantă este transformarea N_6-acilsidnoniminelor (273) în 4-hidroxi-1,2,3-triazolil 4-substituiţi prin încălzire cu KOH 10%:

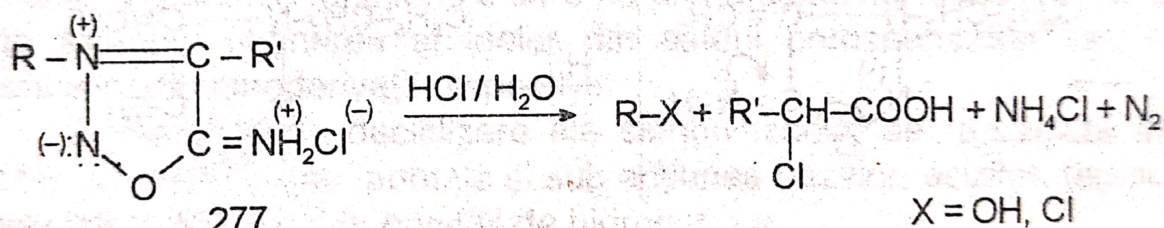


N_6-Carbamoilsidnoniminele sînt mult mai rezistente la acţiunea hidroxizilor alcalini în comparaţie cu N_6-acil derivaţii similari. Abia la refluxarea soluţiilor alcoolice de KOH are loc deschiderea ciclului sidnoniminic cu formarea unor derivaţi de uree:

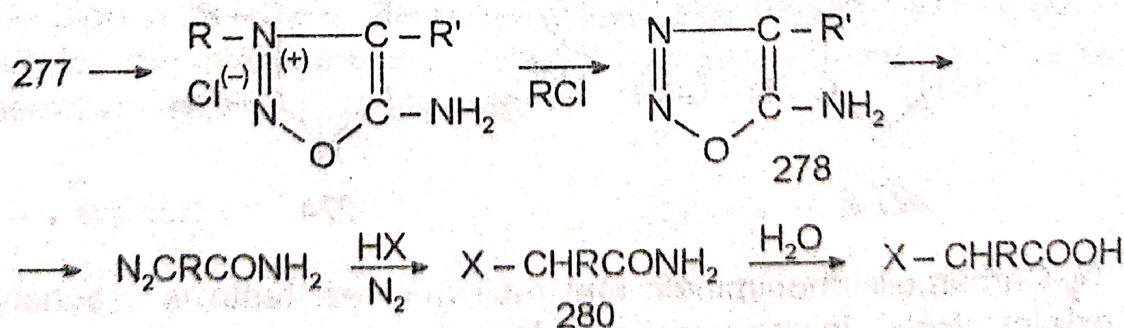


Reacţii similare s-au realizat şi prin acţiunea otoxidului de sodiu ca şi a hidrurii de sodiu în dimetilsulfoxid[88]; explicaţia constă în deciclizarea sidnoniminei la nivelul legăturii N-O (2-1) şi apoi o reciclizare intramoleculară la nivelul azotului nesubstituit de către gruparea metoxicarbonilică.

2.2. Sărurile sidnoniminelor sînt mult mai stabile la acţiunea acizilor faţă de sidnonele corespunzătoare. Cu toate acestea, prin refluxarea clorhidratului sidnoniminei (277) în HCl concentrat s-a obţinut împreună cu azot molecular (care se degajă) clorură de amoniu şi un produs clorurat al acidului carboxilic ceea ce dovedeşte instabilitatea ciclului în aceste condiţii:



Se propune în acest caz formarea 4-amino-1,2,3-oxadiazolului (278) care prin deciclizare poate conduce la un diazoderivat alifatic (279) din care sub acţiunea HCl se formează -cloroacetamida (280) care se hidrolizează obţinînd un derivat al acidului cloroacetic:

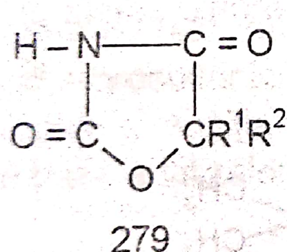


Reacţii de hidrogenare ale sidnoniminelor au dovedit că deciclizarea conduce la amine, derivaţi de hidrazină sau chiar amide.

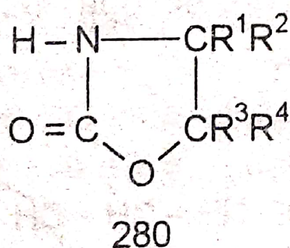
I.6. Sidnone şi sidnonimine cu activitate farmacologică

În literatura de specialitate, în special în cea de patente începînd cu anul 1957[2], au fost revendicate diferite acţiuni biologice ale acestei noi categorii de compuşi organici care nu se găsesc în natură ci au fost creaţi de mintea cercetătorilor: P.Brookes şi J.Walker[90] sînt cei care au arătat pentru prima dată că sidnonele, dată fiind structura asemănătoare cu cea a aminoacizilor esenţiali vieţii, posedă activitatea antimicrobiană.

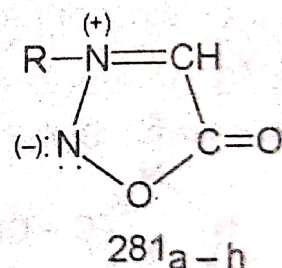
În 1962[91] L.B.Kier şi colaboratorii arată că 3-alchilsidnonele posedă acţiune convulsivă: Sistemul ciclic al sidnonelor de acest tip posedă o asemănare structurală cu oxazolidindionele-2,4 (279) şi oxazoidinonele-2 (280) cunoscute ca anticonvulsive. Prin alchilarea atomului de azot din compuşii (279) şi (280) acţiunea produşilor devine convulsivantă; este probabil că şi în cazul sidnonelor asemănarea structurală determină aceeaşi activitate:



279

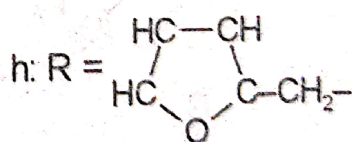


280



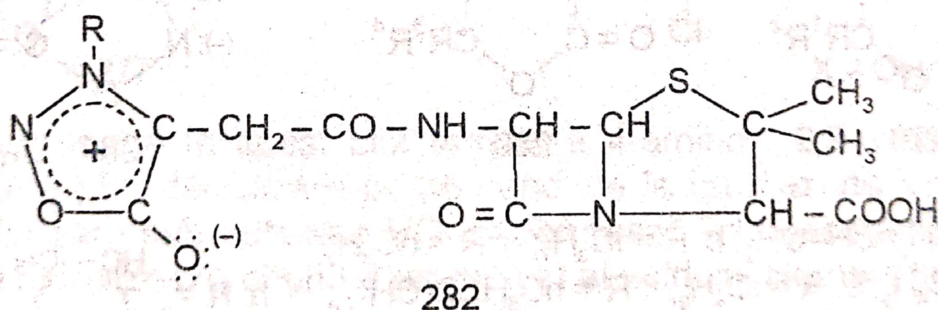
281a – h

a: R = CH_2=CH–CH_2; b: R = iC_3H_7; c: R = nC_3H_7
d: R = tC_4H_9; e: R = iC_4H_9; f: R = $nC_5H_{11}C(CH_3)_2$;
g: R = C_6H_5–CH_2–CH_3;

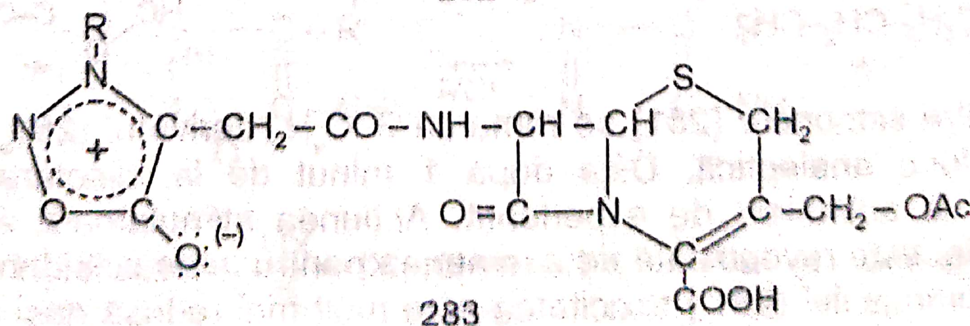
h: R = 

Dintre sidnonele (281) se remarcă 3-iC_4H_9 derivatul (281_e) care are acţiune analeptică. Deja după 1 minut de la injectare apar crampe la animalele de experienţă. Acţiunea stimulatoare asupra respiraţiei este revendicată de asemenea pentru aceeaşi sidnonă. În cazul compusului (281_h) toxicitatea este mult mai redusă deşi activitatea biologică este asemănătoare. Din analiza farmacologică a 28 substanţa din clasa sidnonelor şi a sidnoniminelor (8 au fost din cea de a doua categorie), care au în poziţia 3 substituienţi aromatici iar

în 4 resturi alchil, nitro sau fenil s-a constatat[2] că sidnonele sînt mai puţin toxice decît sidnoniminele corespunzătoare şi că au acţiune sedativă. Dintre sidnone, cele care au ca substituient o-tolil sau m-tolil în poziţia 3 sînt cele mai active ca anticonvulsivante, antiepileptică ca şi pentatrazolul. Prin introducerea unui metil în poziţia 4 a sidnonei la aceeaşi toxicitate dispare efectul anticonvulsivant; se menţionează şi acţiunea hipotermică a 3-(-m-tolil) sidnonei; acţiunea analgezică şi antiflogistică constituie rezultate ale testărilor farmacologice efectuate cu derivaţi de 3-aril sidnone. Există dovezi că şi metabolismul sodiului este afectat în cursul testărilor biologice, sidnonele avînd şi acţiune diuretică. În aceeaşi lucrare de referinţă, E.Ackermann[2] remarcă potenţarea activităţii narcotice a hexobarbitalului în prezenţa 3-arilsidnonelor. În 1976[10] W.D.Ollis şi C.A.Ramsden recenzează numeroasele patente în care se revendică activitatea farmacologică a derivaţilor 3,4-disubstituiţi ai sidnonelor: antibacteriană, anticanceroasă, antifungică, antimalarică, antiparazitică, analgezică, antiinflamatoare, coccidiostatică, hipotensivă, hipoglicemiantă, diuretică, etc. S-au sintetizat penicicline (282) şi chiar cefalosporine (283) care posedă nucleul sidnonic ataşat prin restul acil:



282

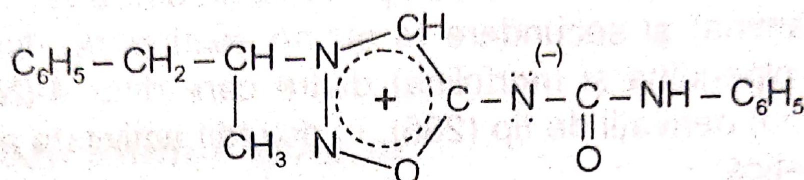


283

Ambele tipuri de antibiotice de semisinteză (282) şi 283) s-au dovedit antistafilococice şi antistreptococice *in vivo*.

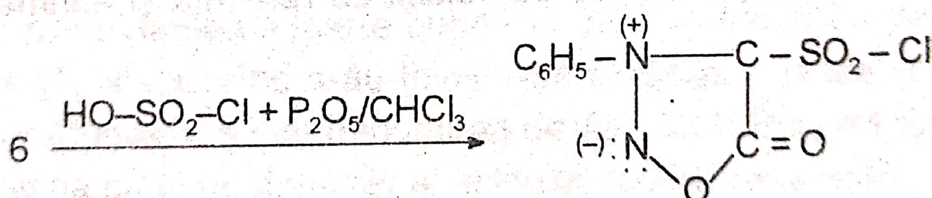
Datorită proprietăților extrem de heterogene din punct de vedere farmacologic, sidnonele reprezintă o clasă de compuși care necesită încă studii amănunțite mai ales în stadiile clinice.

Dintre sidnonimine, în cartea lui M.Negwer[92] este prezentat un medicament care este psihostimulant SIDNOKARB sau MESOCARB (SYDNOCARB) (284):



284

B.G.Ugarkar și colaboratorii[93] remarcă faptul că, deși sidnonele au fost studiate destul de intens privind testarea activității lor biologice, foarte puține dintre acestea au primit recunoașterea practică în clinică. Avînd în vedere că sulfonamidele care conțin în moleculă un heterociclu se folosesc cu mult succes în tratarea bolilor microbiene, autorii au realizat clorosulfonarea 3-fenilsidnonei (6) prin tratarea cu acid clorosulfonic în prezența P_2O_5 în mediu de cloroform; prezența precum și poziția grupării SO_2Cl în molecula sidnonei a fost stabilită pe baza analizelor cantitative dar și spectrale:

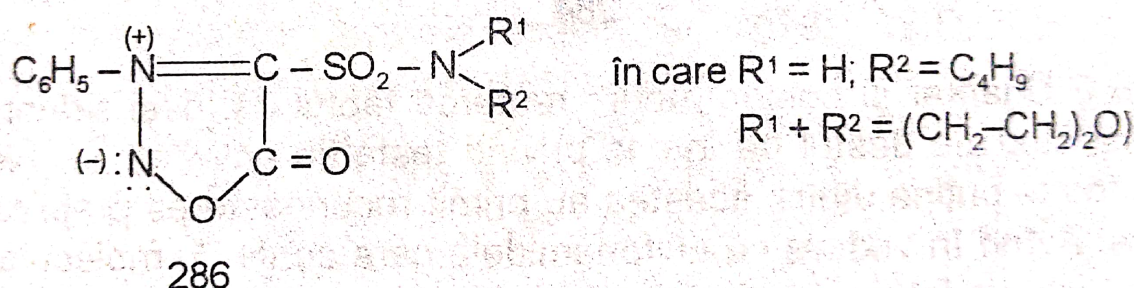


285

În spectrul IR, 3-fenilsidnosulfoclorura (285) prezintă $\nu_{C=O}$ 1810 cm^{-1} caracteristică sidnonei care posedă o grupare puternic atrăgătoare de electroni în heterociclul discutat[94]; absența maximelor de vibrație din domeniul 3100-3200 cm^{-1} indică prezența unui substituent în poziția 4 a ciclului sidnonic, în timp ce puternicele absorbții ale grupării SO_2 apar la valori așteptate 1365 și 1175 cm^{-1}. Spectrul RMN arată un singur semnal al deplasării chimice la δ = 7.74 ppm

corespunzătoare protonilor nucleului benzenic[95]. Spectrul de masă confirmă atît greutatea moleculară a compusului de mai sus (m/e 260 şi 261 masa calculată = 260,5) cît şi fragmentarea aşteptată: m/e 166 corespunde ionului molecular M^{+}-NO-SO_2, m/e 138 M^{+}-NO-CO-SO_2 iar m/e 103 pentru $C_6H_5NC^{+}$ (după migrarea clorului).

S-au sintetizat 12 sulfonamide prin reacţia dintre (285) cu amine primare (8 amine) şi secundare (4 amine secundare: dimetilamina, dietilamina, piperidina şi morfolină) dintre care doar 4-(N-n-butil) şi 4-(N-morfolino) derivaţii de tip (286) au dovedit activitate antiinflamatoare şi diuretică:



286

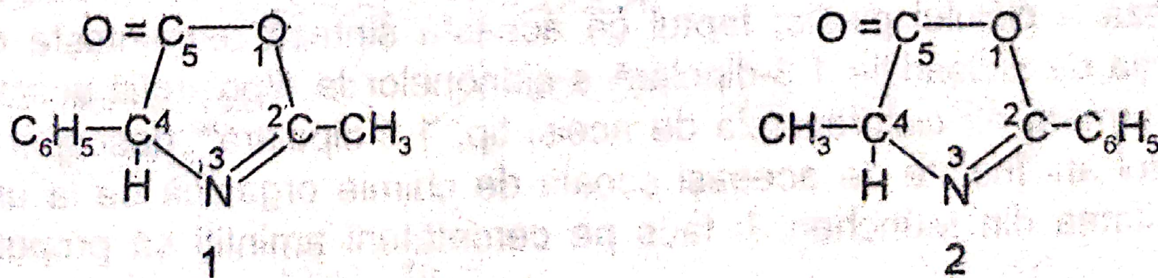
Într-o lucrare mai recentă P.P.Pattanashetti şi colaboratorii[96] remarcă sinteza unor sulfonamide, în număr de 16, dintre care, testate privind activitatea antibacteriană faţă de Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia şi Proteus vulgaris, niciuna nu depăşeşte standardul folosit ca referinţă şi anume sulfanilamida.

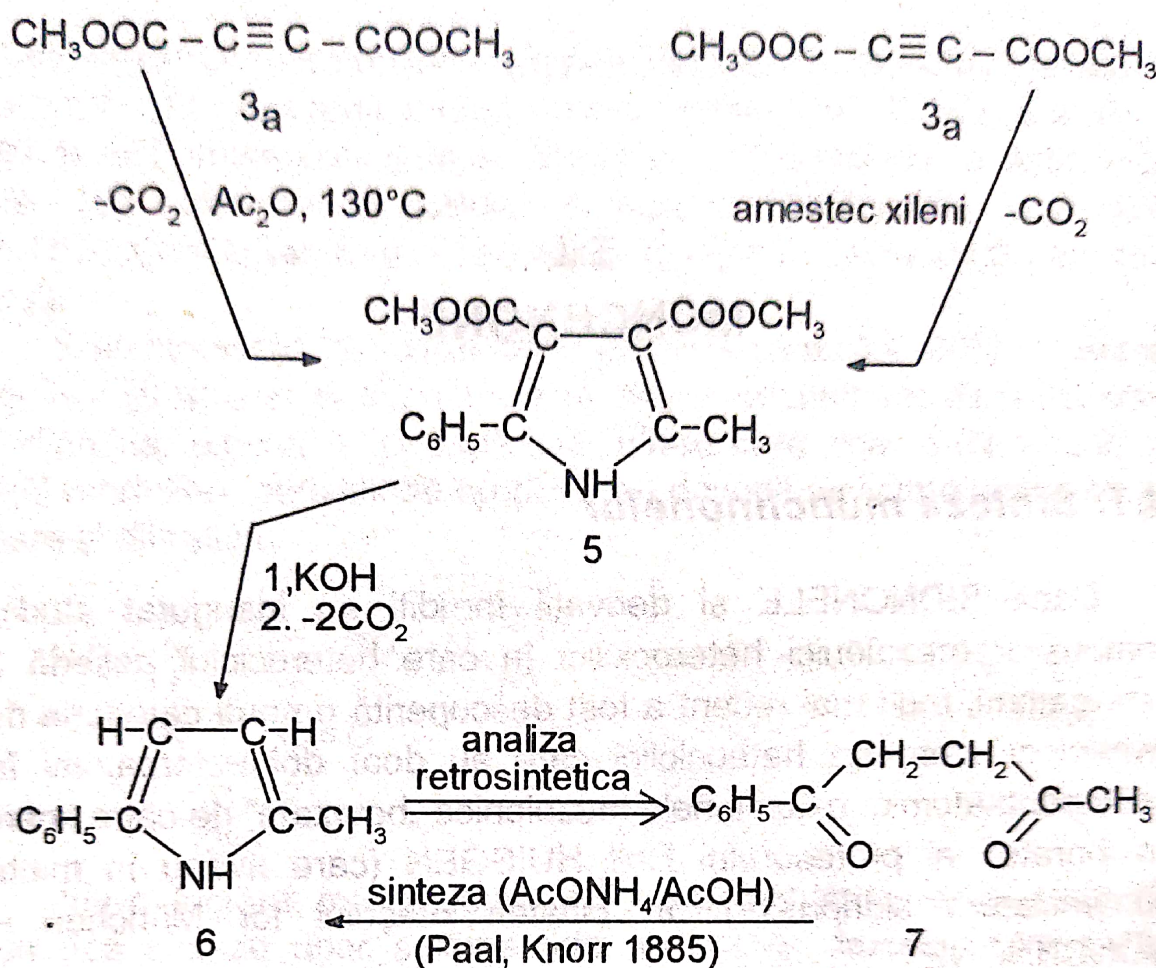
II
MÜNCHNONE

II.1. Sinteza münchnonelor

Dacă SIDNONELE și derivații înrudiți au inaugurat studiul compușilor mezoionici heterociclici în care heterociclul posedă 3 heteroatomi, mult mai recent a fost descoperită o nouă categorie de zwitterioni aromatici heteociclici care au doar doi heteroatomi în ciclul pentaatomic, oxazolonele mezoionice „botezate" de către tinerii colaboratori ai profesorului Rolf HUISGEN (care aveau în minte nomenclatura sidnonelor), în cinstea orașului lor München – MÜNCHNONE[35,31,50]:

Experiența care a stat la baza descoperirii noilor MÜNCHNONE constă în rezultatul, neașteptat și neobișnuit în același timp, cel al obținerii cu randamente foarte bune (55-98%) a derivaților de pirol cu structura (5) atunci cînd s-au folosit anhidride interne ale N-acilaminoacizilor (cunoscute sub denumirea de AZLACTONE) de tipul (1) și (2) în reacția cu ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a) sau alți compuși consacrați ca dipolarofili cu triplă legătură așa cum s-a prezentat în capitolul precedent:

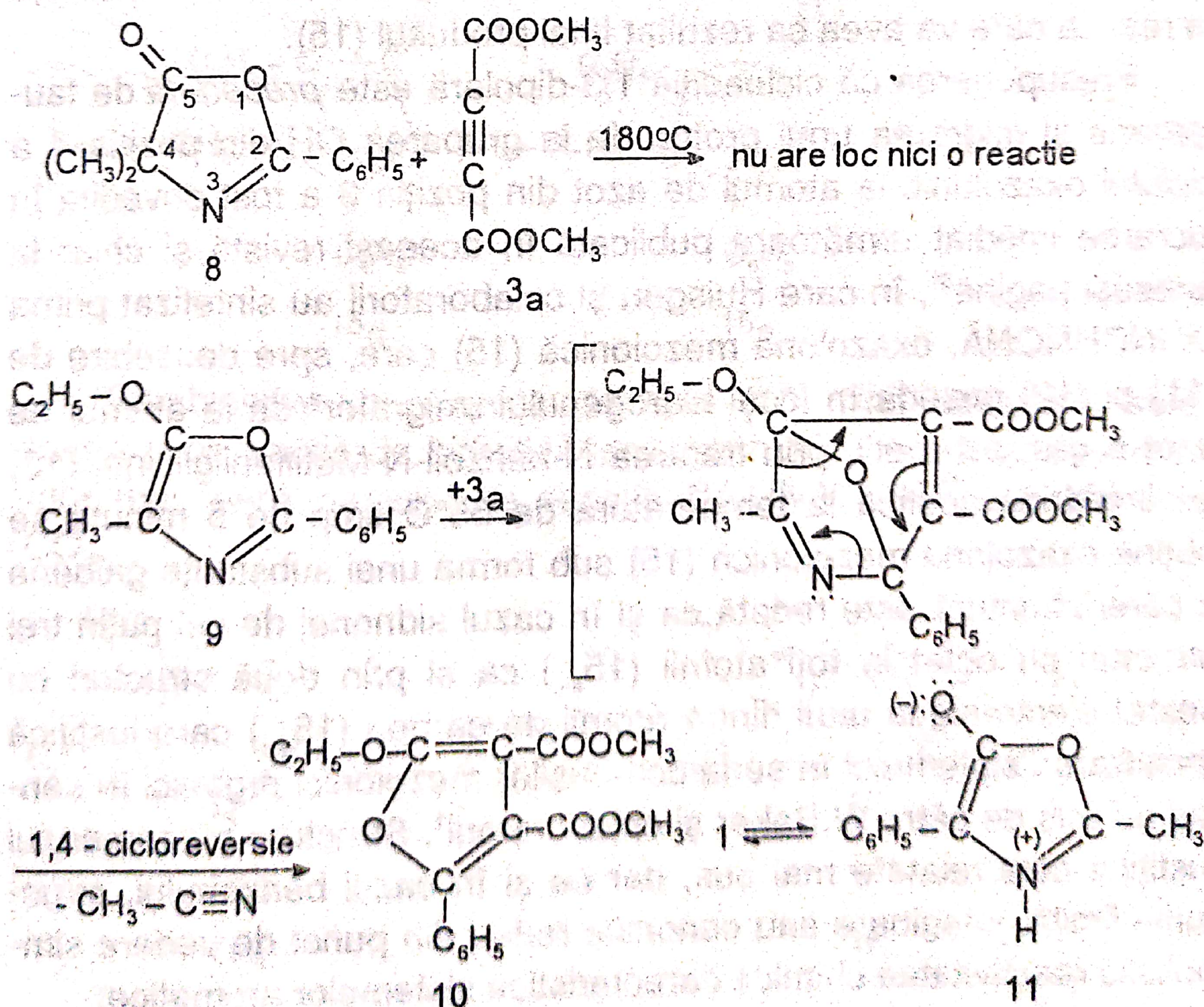


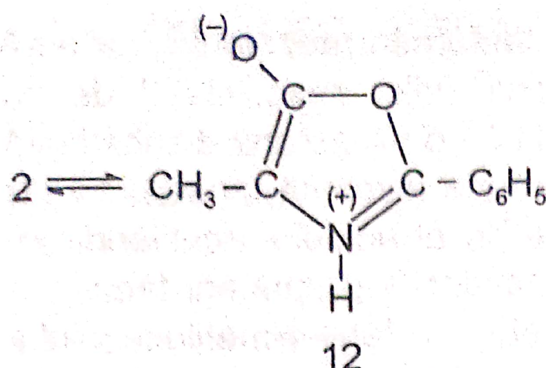


Saponificarea esterului dimetilic al acidului 2-fenil-5-metil-pirol-3,4-dicarboxilic (5) conduce prin dublă decarboxilare la 2-fenil-5-metil-pirolul (6) preparat conform schemei de mai sus (în acord cu analiza retrosintetică) prin reacţia dintre 3-acetilpropiofenona (γ-dicetonă) (7) şi acetatul de amoniu în mediu de acid acetic reacţie cunoscută încă din 1885 pentru sinteza derivaţilor de pirol.

Interesant de precizat că o asemenea reacţie a azlactonelor nu fusese semnalată pînă în anul 1964[31] cînd Huisgen şi colaboratorii găsesc, aşa cum arătam mai înainte, o extrem de simplă metodă de sinteză a ciclului pirolic; faptul că această sinteză reaminteşte de reacţia de cicloadiţie 1,3-dipolară a sidnonelor la dipolarofili acetilenici urmată de cicloreversia de acelaşi tip, 1,3-dipolară[50] descoperită cu doi ani înainte de aceeaşi şcoală de chimie organică de la universitatea din München, îi face pe cercetătorii amintiţi să propună

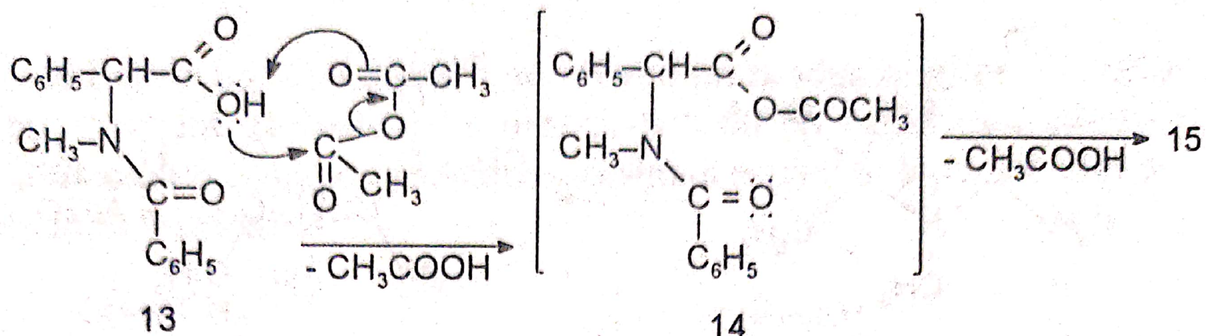
transformarea azlactonelor izomere în tautomeri mezoionici, care să permită reprezentarea sub forma „simbolurilor reactivităţii" de tip dipol 1,3; acest fapt este verificat lucrînd cu o oxazolonă disubstituită în poziţia 4 (8) care, nepermiţînd tautomeria invocată în cazul lui (1) şi (2), nu reacţionează cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a). O altă dovadă chimică în favoarea propunerii făcute, o constituie încercarea de cicloadiţie a 5-etoxi)-2-fenil-4-metiloxazolului (9)/-5-hidroxi-2-fenil-4-metiloxazolul reprezintă tautomerul azlactonei (2)/ care reacţionează cu (3_a) după schema unei cicloadiţii 4+2 de tip Diels-Alder conducînd la esterul dimetilic al acidului 2-etoxi-5-fenilfurandicarboxilic-3,4 (10) şi acetonitril; aceste argumente sînt favorabile ideii că, pentru raţionalizarea sintezei pirolilor în reacţia discutată, este necesară existenţa unui echilibru tautomer între azlactonele (1), (2) şi tautomerii mezoionici (11) şi (12):

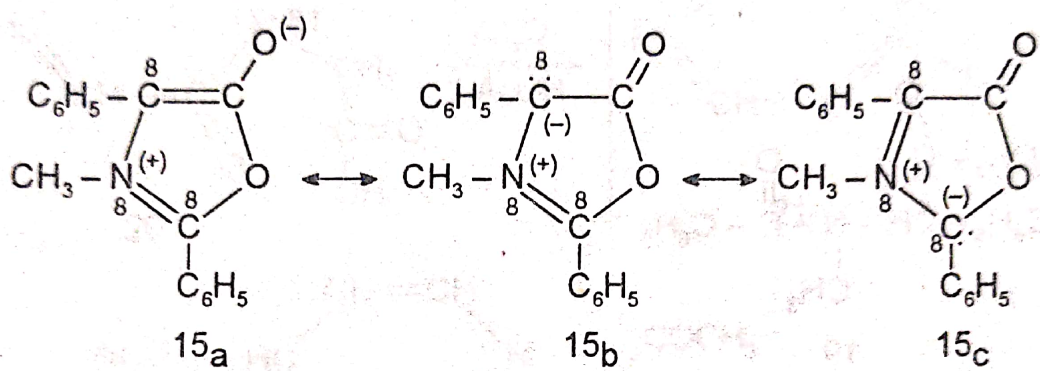


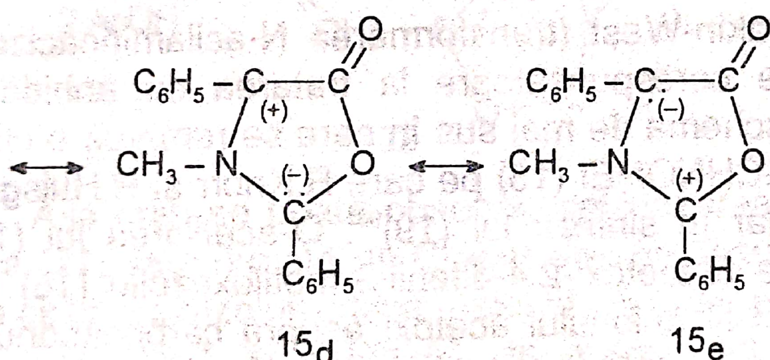


Faptul că cele două azlactone izomere conduc la acelaşi derivat de pirol (5) este o dovadă în plus că, în reacţia cu (3_a) există o echivalenţă chimică a poziţiilor 2 şi 4 ceea ce impune ca evidentă schimbarea obligatorie a hibridizării atomului de carbon din poziţia 4 a fiecărei azlactone iniţiale care se realizează doar în cazul unei tautomerii. Structurile (11) şi (12) pot funcţiona în calitate de dipoli 1,3 în reacţia care va avea ca rezultat final produsul (15).

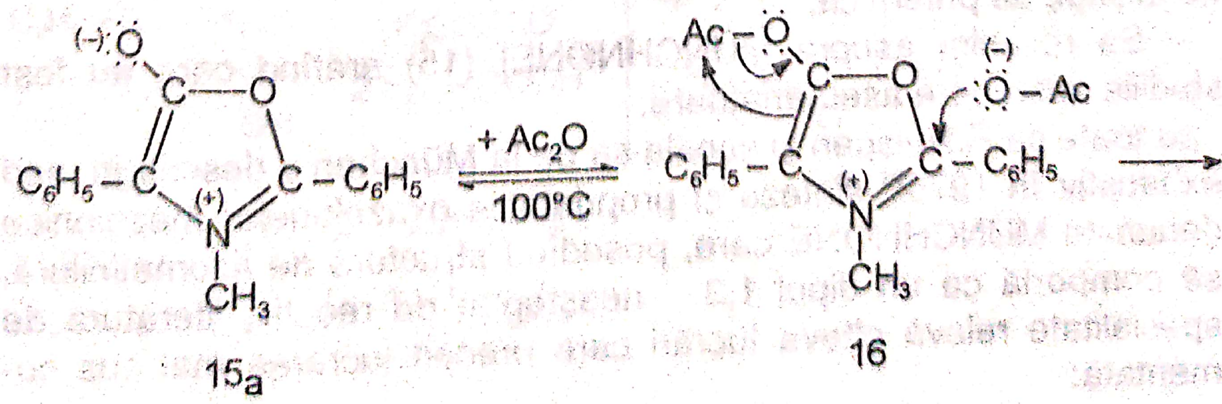
Presupunerea că cicloadiţia 1,3-dipolară este *precedată* de tautomerie şi migrarea unui proton de la gruparea OH din poziţia 4 a ciclului oxazolonic la atomul de azot din poziţia 3 a fost dovedită în lucrarea imediat următoare publicată în aceeaşi revistă şi chiar la aceeaşi pagină[31], în care Huisgen şi colaboratorii au sintetizat prima MÜNCHNONĂ, oxazolona mezoionică (15) care, spre deosebire de (11) şi (12) posedă în locul hidrogenului „migrator" de la atomul de azot o grupare metil; prin tratarea N-benzoil-N-Metilfenilglicinei (13) cu anhidridă acetică la temperatura de 55°C timp de 5 minute se obţine oxazolona mezoionică (15) sub forma unei substanţe galbene a cărei structură este redată ca şi în cazul sidnonei de cel puţin trei structuri cu octet la toţi atomii (15_{a-c}) ca şi prin două structuri cu sextet electronic la unul dintre atomii de carbon (15_{d-e}) care justifică încadrarea sistemului în seria compuşilor mezoionici organici în sensul propus de către W.Baker şi colaboratorii[1]. Structura mezomerului justifică cele relatate mai sus, dar ca şi în cazul benzenului, structurile limită, imaginare sau canonice redau din punct de vedere simbolistic reactivitatea chimică caracteristică sistemelor aromatice:

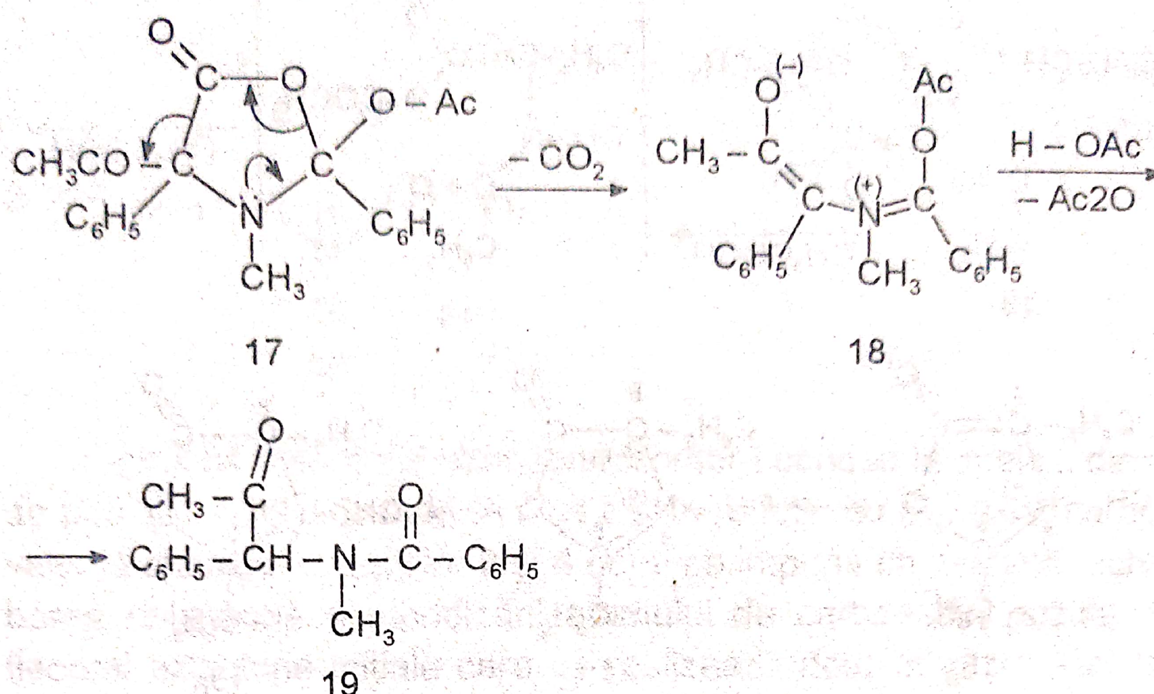






Combinaţiile mezoionice de tipul (15) fiind azlactone suferă foarte uşor reacţie de hidroliză iar cu anhidrida acetică, la temperatură mai mare participă la reacţia DAKIN-WEST[97] prin pierderea CO_2:





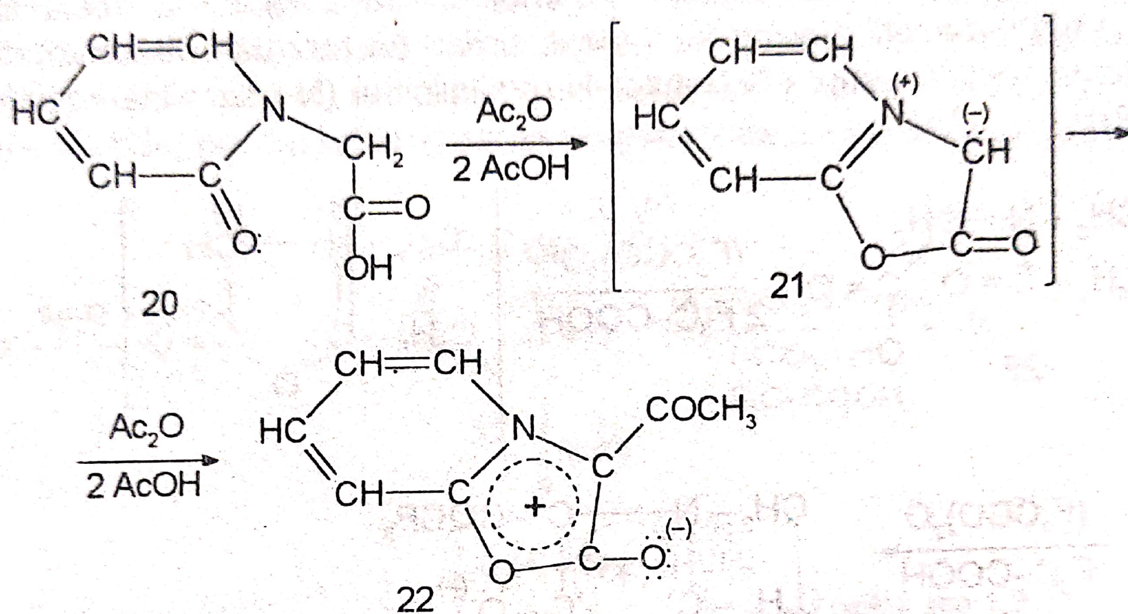
Mecanismul reacţiei Dakin-West (transformarea N-acilaminoacizilor în N-acilaminocetonele corespunzătoare la tratarea cu anhidridă acetică) este redat în schema de mai sus în care se remarcă o contribuţie decisivă a MÜNCHNONEI (15) pe care R.Knorr şi R.Huisgen o propun ca intermediar în sinteza lui (19)[98]: O-acetilarea lui (15) conduce la acetatul de 5-acetoxi-2,4-difenil-3-metiloxazoliu (16) de culoare roşie; prin atac al anionului acetoxi asupra carbocationului acceptor din poziţia 2 a lui (16) se obţine 2,5-dicetoxioxazolina trisubstituită care suferă o rapidă deplasare cationotropă a carbocationului acetil de tip 1,3 şi eliminare de CO_2 conducînd la un nou amfion (18), care, cu acidul acetic conduce la acilaminocetona (19).

Oxazolona mezoionică (15) manifestă activitate 1,3-dipolară neobişnuit de puternică.

Să revenim asupra MÜNCHNONEI (15) arătînd care au fost studiile anterioare asemănătoare:

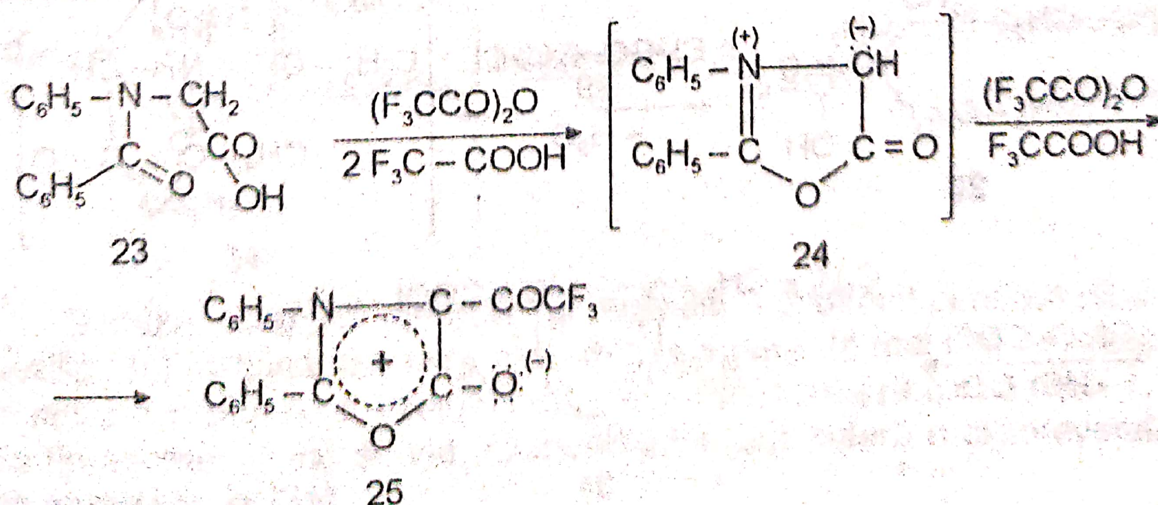
- cu toate că R.Huisgen şi şcoala sa de la München a descris în mod exhaustiv în 1970[99] sinteza şi proprietăţile oxazolonelor mezoionice denumite MÜNCHNONE care, posedînd structură de azometinilură, se comportă ca un dipol 1,3 – neaşteptat de reactiv, literatura de specialitate relevă cîteva lucrări care preced lucrarea mai sus comentată:

A.Lawson și D.H.Miles[100] au obținut un produs acetilat în poziția 4 cu structură de oxazolonă mezoionică de tip oxalo/3,2-a/piridiniu (22) încercînd o anhidrociclizare a acidului α-piridon-N-acetic (20) cu anhidrida acetică:



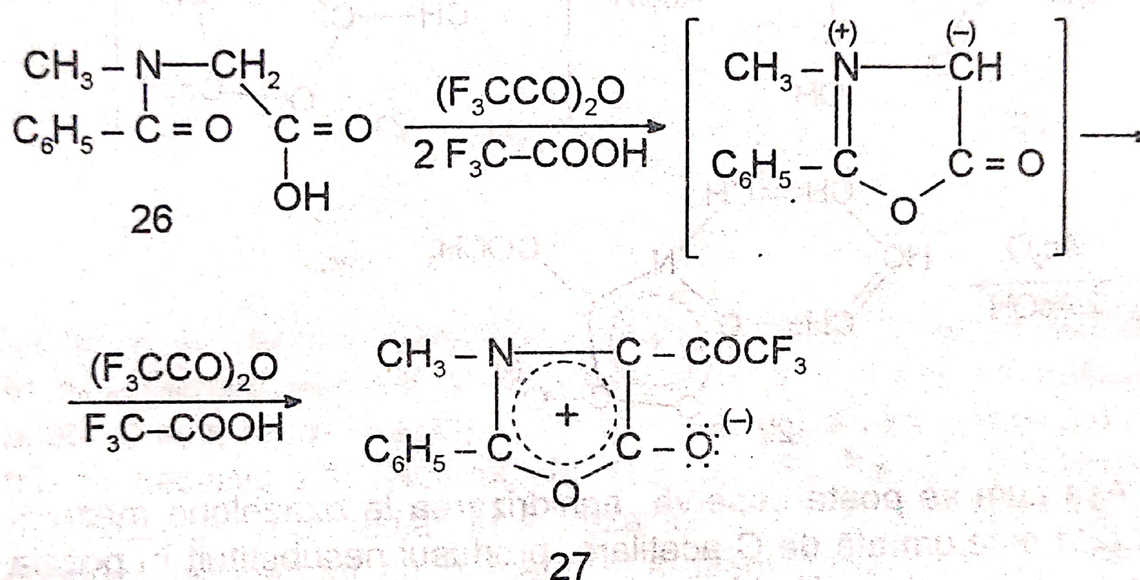
Așa cum se poate observa, anhidrizarea la oxazolona mezoionică (21) este urmată de C-acetilare, produsul nesubstituit în poziția 4 a ciclului oxazolonic fiind în acest caz doar presupus.

- *G.Singh și S.Singh*[101] în același an cu cercetătorii de la München, 1964 publică sinteza 4-trifluoroacetil derivatului (25) realizînd anhidrizarea N-benzoil-N-fenilglicinei (23) cu anhidrida trifluoroacetică:

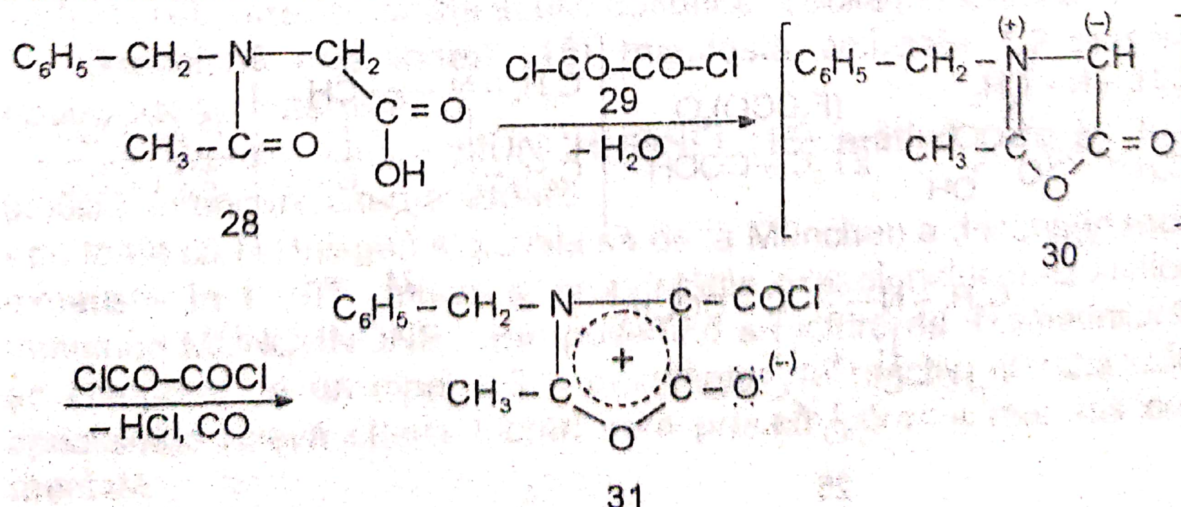


Şi în acest caz produsul stabil, solid este cel acilat în poziţia 4 ceea ce dovedeşte instabilitatea oxazolonei mezoionice nesubstituite în poziţia 4.

- *C.V.G. Reco, R.P.Gray şi V.G.Grosso*, 3 ani mai tîrziu, în 1967[102], reuşesc să sintetizeze o combinaţie mezoionică de acelşi tip (27) trifuloroacetil s-a introdus după ciclizarea produsă de anhidrida trifluoroacetică asupra N-benzoil-N-metilglicinei (N-benzoilsarcozina) (26):



- *W.D.Burrows*[108] încercînd o anhidrizare, cu clorură de oxalil (29), a N-acetil-N-benzilglicinei (28) întîmpină pe lîngă heterociclizarea aşteptată la compusul mezoionic (30) o acilare în aceeaşi poziţie a heterociclului mezoionic, 4 obţinînd produsul (31):



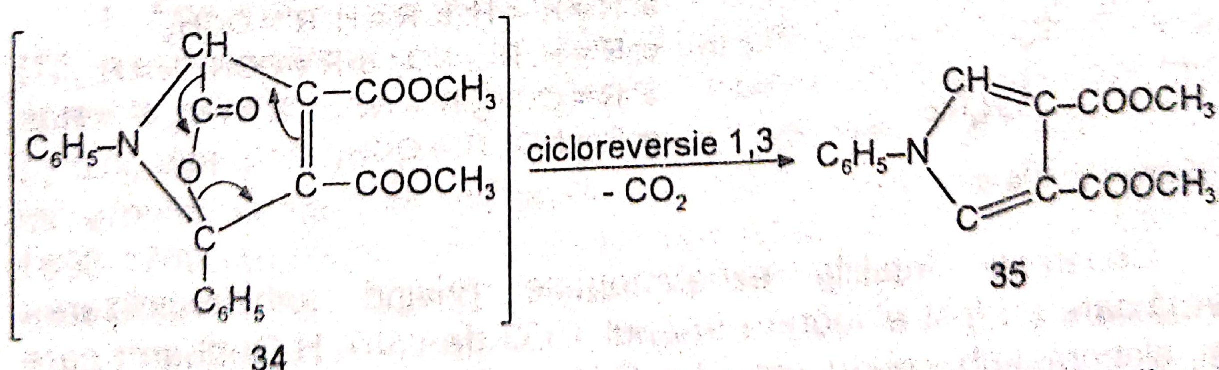
- *G.V.Boyd* [104,105] arată că la tratarea N-benzoil-N-fenilglicinei (23) cu un amestec de anhidridă acetică şi acid percloric s-a obţinut percloratul de 2,3-difenil-1,3-oxazoloniu (32) care, tratat cu anhidridă trifluoroacetică şi o bază organică (trietilamină) sau anorganică (carbonat de sodiu solid), conduce la produsul lui Singh (25): 4-trifluoacetil-1,3-oxazol-5-ona mezoionică, în timp ce produsul ne-substituit în 4 (23) nu s-a putut izola decît sub forma produsului (35) care include, pentru raţionalizarea obţinerii sale şi formarea lui (33):

$$23 \xrightarrow[-2\,AcOH]{Ac_2O + HClO_4} \underset{32}{\left[C_6H_5-\overset{(+)}{N}=C(C_6H_5)-O-C(=O)-CH_2\right]\; ClO_4^{(-)}} \xrightarrow[-\,HClO_4,\; -\,F_3C{-}COOH]{(F_3CCO)_2O\,/\,baza} 25$$

32 ↓ baza

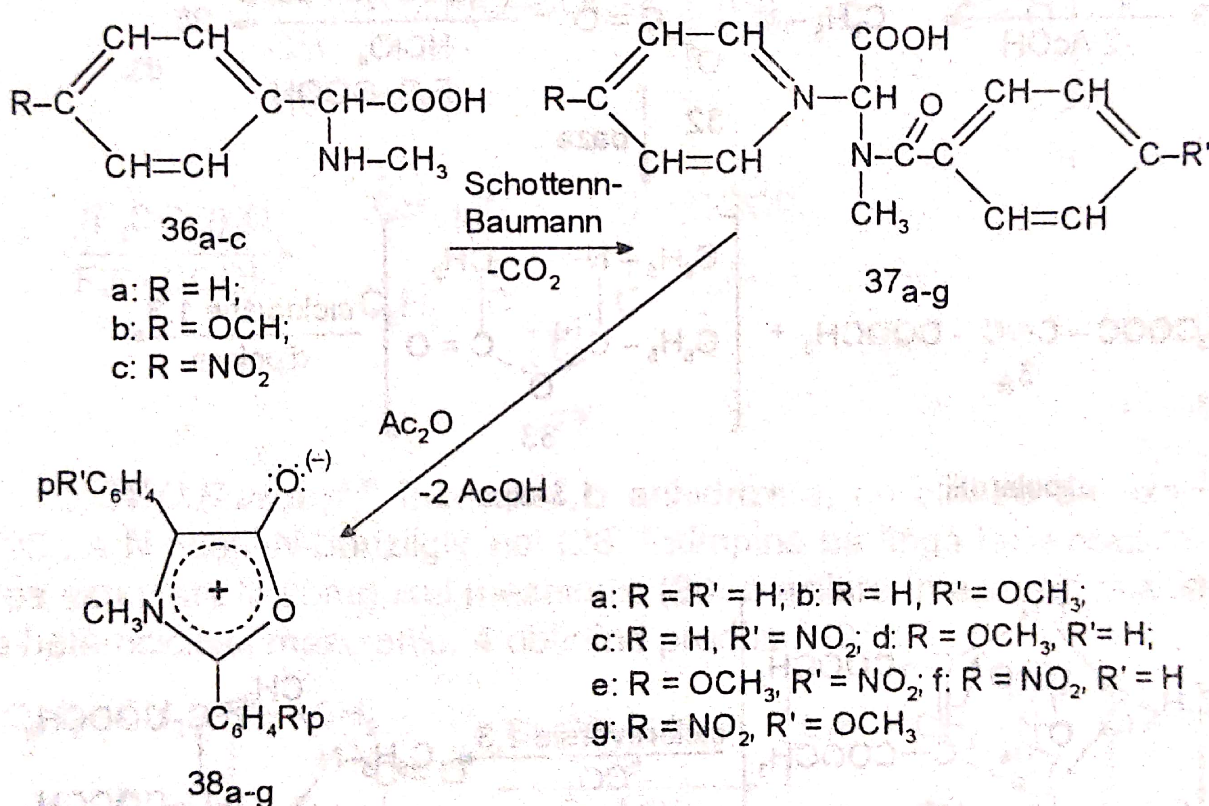
$$\underset{3a}{H_3COOC-C\equiv C-COOCH_3} + \underset{33}{\left[C_6H_5-N-\overset{(-)}{C}H_2 \;\; C_6H_5-\overset{(+)}{C} \;\; C=O \;\; O\right]} \xrightarrow[dipolara]{cicloaditie\ 1,3}$$

dipolarofil + 1,3-dipol



Sinteza esterului dimetilic al acidului 1,2-difenil-pirol-3,4-dicarboxilic (35) justifică aşa cum arătam în schema de mai sus obţinerea *in situ* a compusului mezoionic (33) care funcţionează ca un dipol 1,3 de tip azometiniluric şi, via, cicloadductul (34) suferă o cicloreversie de acelaşi tip la (35).

În anul 1970 R.Huisgen şi colaboratorii publică cea mai elaborată lucrare asupra MÜNCHNONELOR[99] după ce în acelaşi an H.Gotthardt, R.Huisgen şi H.O.Bayer[106] relansează ideea naturii dipolare de tip 1,3 a Δ^2-oxazolin-5-onelor sau azlactonelor[31] care se dovedeşte extrem de utilă în reacţiile de cicloadiţie; N-metil-C-arilglicinele ($36_{a\text{-}c}$) preparate prin condensarea benzaldehidei şi a aldehidei anisice cu cianura de natriu şi clorură de metilamoniu, iar p-nitroderivatul (36_c) s-a obţinut prin nitrarea lui (36_a), în timp ce aroilarea în cataliză cu transfer de fază după Schottenn-Baumann a condus la N-aroil-N-metil-C-argilglicinele ($37_{a\text{-}g}$):



Deoarece detaliile experimentale privind anhidrociclizarea următoare au fost elaborate în anul 1963 de către H.Gotthardt care îşi elabora sub conducerea lui R.Huisgen lucrarea de habilitare, autorul doreşte să-şi exprime şi cu acest prilej mulţumirile pentru discuţiile purtate la Wuppertal unde, în 1987, profesorul Gotthardt încă mai activa; în memoria sa doresc să prezint cîteva detalii obţinute cu această ocazie: o suspensie de N-benzoil-N-metil-C-

fenilglicină (37_a) 30g în 120 ml anhidridă acetică proaspăt distilată se menține într-o baie termostată la 55°C timp de 10 minute (agitînd puternic și sub barbotare de azot pur); soluția galbenă se evaporă sub vid la 0,3mm col.Hg obținîndu-se un reziduu galben, cristalin care se freacă cu eter etilic absolut, se filtrează, se spală cu încă 250 ml eter absolut. Solidul se reia în 75 ml acetonitril la refluxare (conținea și 1 ml anhidridă acetică) și se reprecipită cu ater absolut (50 ml). Se perfectează cristalizarea prin răcire în baie de gheață și sare, o filtrează, se spală cu eter și se usucă sub vid. Se obțin 24,3 g cu randament de 87%, cristale galbene oranj cu p.t. 151-152°C. În absența umidității substanța prezintă același spectru UV și după un timp de o lună. S-a obținut același produs dar cu randament de 50% folosind pentru anhidrizare N,N'-diciclohexilcarbodimida (DCC) în mediu de clorură de metilen; nu s-a reușit sinteza aceluiași produs mezoionic folosind clorură de acetil sau clorură de tionil.

II.2. Proprietăți fizice

Oxazolonele mezoionice (38) sînt substanțe solide intens colorate sensibile la umiditate, lumină de aceea pot fi păstrate doar în vas închis sub azot, rămînînd neschimbate ani întregi.

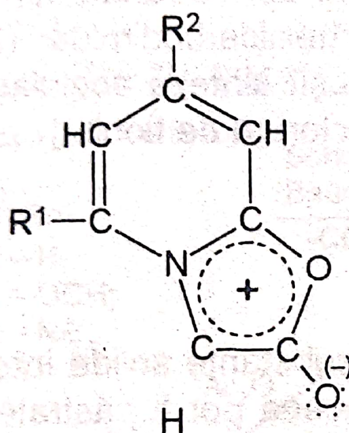
Caracterizarea spectrală a münchnonelor evidențiază:

1. *Spectrul IR* – avînd în vedere contribuția structurilor canonice (15_{a-e}) este de așteptat ca vibrația de valență a grupării carbonilice să apară la valori mai mici decît cele ale lactonelor sau azlactonelor fără sarcini, așa cum s-a precizat și în cazul sidnonelor; influența ciclurilor aromatice nu este decisivă, valorile ν_{CO} oscilează în limitele 1690-1700 cm^{-1} (sidnonele au valoarea 1730-1770 cm^{-1}, γ-butirolactona circa 1770 cm^{-1} iar azlactona între 1800 și 1820 cm^{-1}).

2. *Spectrul UV* – culoarea cristalelor determină poziția benzilor de absorbție care este mult influențată mai ales de prezența grupărilor nitro în cazul lui (38_c, 38_{e-g}) care au un efect batocrom cu circa 100 nm; valorile absorbției în spectrele UV înregistrate ale compușilor mezoionici (38_{a-g}) sînt în număr de trei pentru fiecare dintre ele aceștia oscilînd între 396-411, 298-310 și 247-260 nm.

3. *Spectrele RMN:* pentru (38_a) apare un singlet la δ=3,83 ppm atribuit hidrogenilor grupării metil, semnal care atestă dezecranarea pe care o produce heterociclul mezoionic, cu 100 ppm mai mare decît pentru semnalul grupării metilice legate de azotul aminoacidului (37_a); cel de al doilea semnal al deplasării chimice este cel de la δ: 7,1-7,8 ppm sub forma unui multiplet atribuit celor 10 atomi de hidrogen aromatici.

O contribuţie extrem de valoroasă şi unică am putea spune o aduce D.Răileanu[122,123] care prezintă spectrele unor oxazolo/3,2-a/ piridiniu-2-olaţi de tipul (22) dar nesubstituiţi în poziţia 3 cu acetil, deci (21); propuşi doar în lucrarea lui A.Lawson şi D.H.Miles[100]:



21_{a-d}

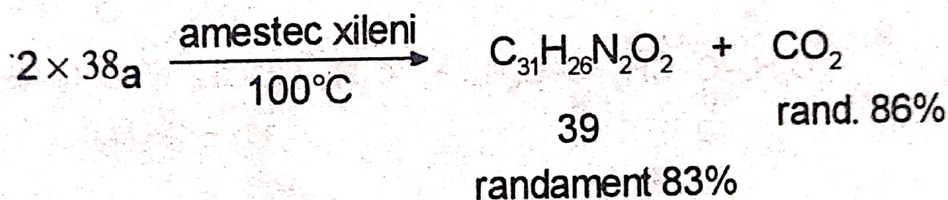
a: $R^1 = R^2 = H$
b: $R^1 =, R^2 = CH_3$
c: $R^1 = CH_3, R^2 = H$
d: $R^1 = CH_3, R^2 = OCOCH_3$

Autorii bucureşteni arată că, oxazolonele mezoionice ciclice de tipul 21_a şi 21_b (obţinute din percloraţii corespunzători sub acţiunea trietilaminei) dau semnale greu de descifrat deoarece ele au „viaţa" extrem de scurtă, în timp ce pentru 21_c şi 21_d spectrele de rezonanţă magnetică nucleară sînt uşor de înregistrat şi chiar de interpretat: deplasarea chimică a hidrogenului ciclului oxazolonic apare la 6,05 respectiv 5,95 ppm (δ) care atestă contribuţia mai mare a structurii piridiniuilurice la starea fundamentală a compusului mezoionic. În spectrele IR compuşii analizaţi au prezentat cîteva benzi în domeniul 1700-1750 cm^{-1} atribuite grupării CO ceea ce conferă intuirea unei participări la starea fundamentală şi a unei structuri în care gruparea carbonil îşi păstrează un caracter parţial de legătură dublă.

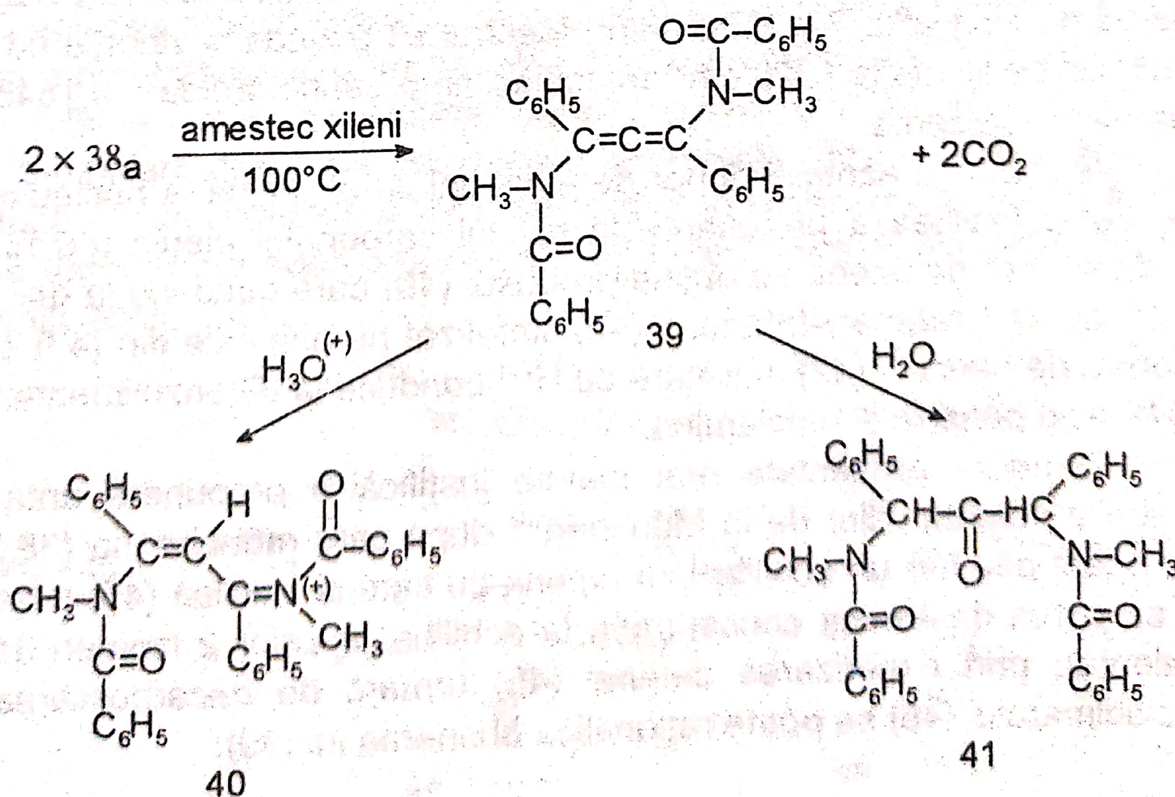
II.3. Proprietăţi chimice

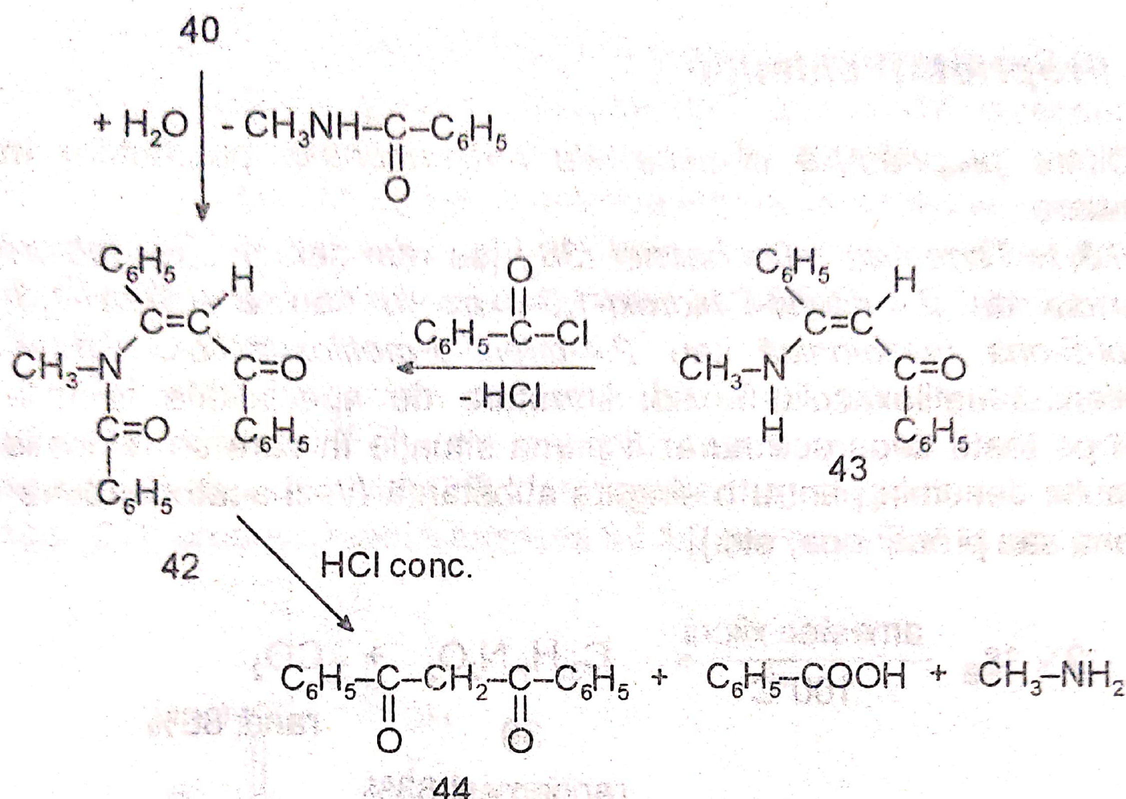
Dintre *proprietăţile chimice ale münchnonelor* prezentăm în continuare:

II.3.1. Termoliza münchnonei (38a) [se mai denumeşte *anhidro hidroxidul de 2,4-difenil-5-hidroxi-1,3-oxazoliu* sau *2,4-difenil-1,3-oxazol-5-ona mezoionică* sau *2,4-difenil-3-metiloxazoliu-5-olat* ori 2,4-difenil-3-metiloxazoliu-5-oxid; literatura de specialitate le utilizează pe toate deoarece nu ar fi prima situaţie în care se folosesc mai multe denumiri pentru o singură substanţă (vezi acetona=dimetilcetona sau propanona, etc.)]:



Structura compusului (39) s-a elucidat prin analiză spectrală şi prin reacţii chimice de hidratare apoi de hidroliză:

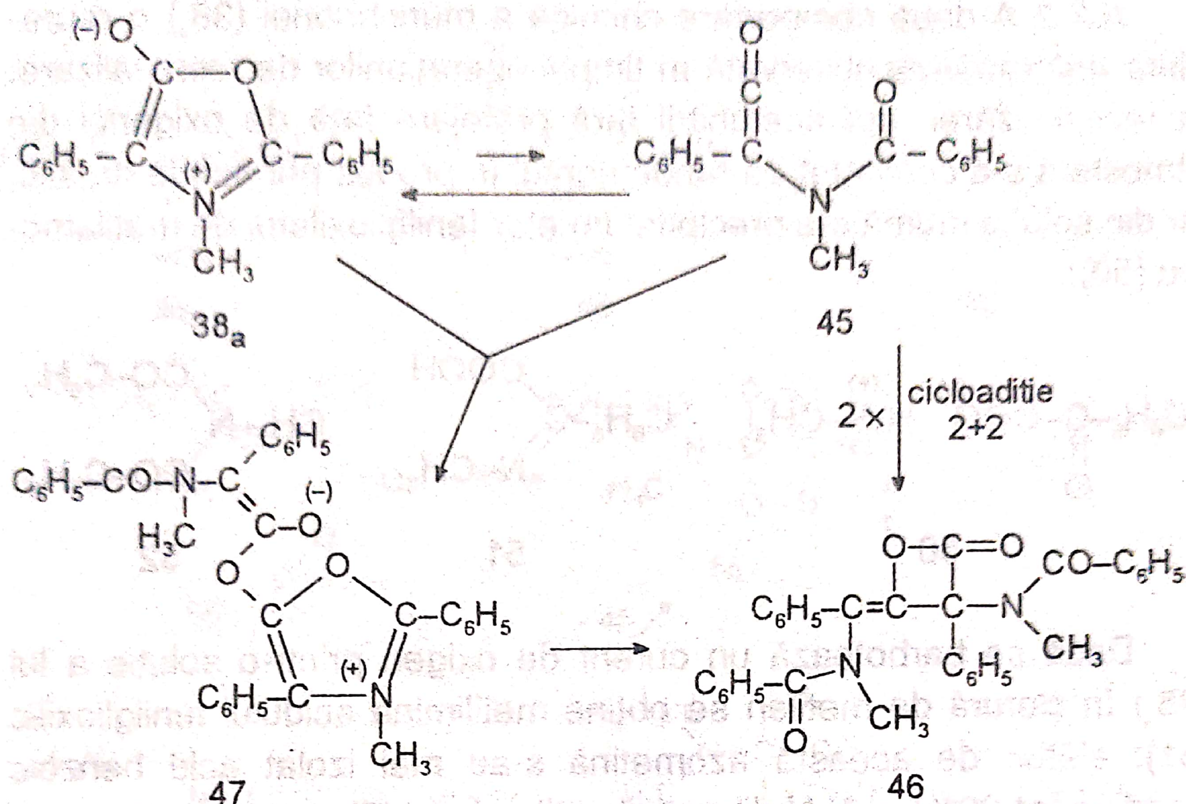




Structura alenică a lui 39 concordă cu valoarea deplasărilor chimice ale protonilor aromatici în număr de 20 la δ = 6,9-7,4 ppm şi cu cele ale grupărilor CH_3N echivalente prin vecinătatea identică sub formă de singlet la δ = 3,02 ppm; spectrul IR posedă o vibraţie caracteristică alenei la 1920 cm^{-1} în acelaşi timp banda amidă-I la 1645 cm^{-1} este prezentă.

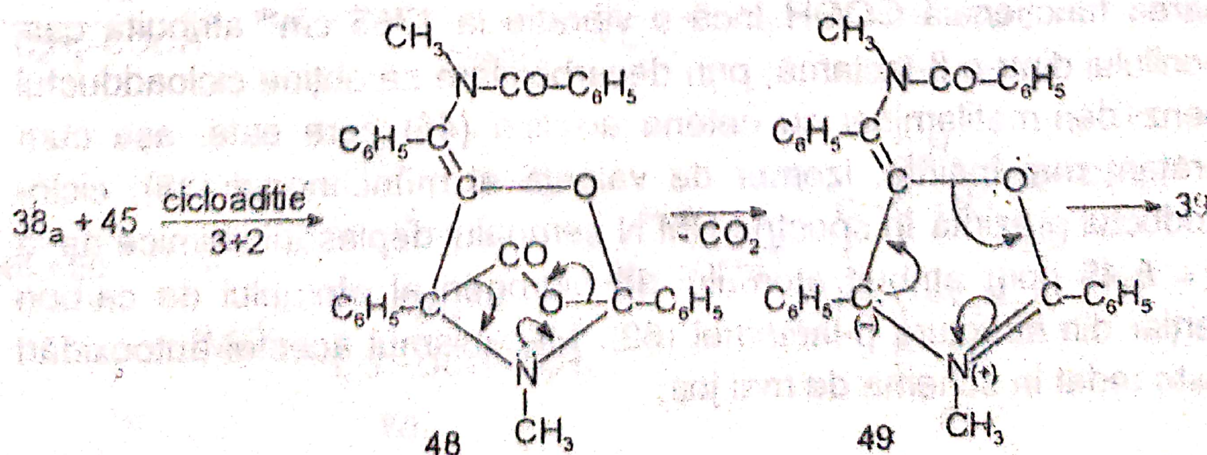
Vecinătatea azotului donor de electroni ca şi prezenţa nucleului benzenic facilitează protonarea la nivelul carbonului alenic (cu hibridizare sp) de aceea se obţine produsul (40) care conduce la derivatul de benzilidenacetofenonă (42) sintetizat pe altă cale din (43) şi clorură de benzoil; (42) la tratare cu HCl conduce la dibenzoilmentan (44), acid benzoic şi metilamină.

Termoliza prezentată mai înainte justifică o propunere anterioară a cercetătorilor de la München[107] după care münchnona (38_a) se poate afla într-un echilibru cu cetena cu catenă aciclică (45) (fără a se putea determina concentraţia la echilibru a celor 2 izomeri de valenţă); prin dimerizarea cetenei (45) urmată de decarboxilarea ciclodimerului (46) se poate raţionaliza obţinerea lui (39):

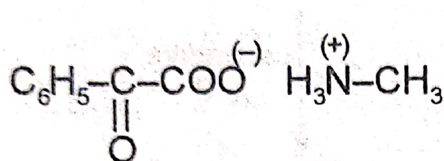


O alternativă pentru raționalizarea transformării la temperatură ridicată a münchnonei (38_a) în derivatul alenic (39) o reprezintă O-acilarea münchnonei cu cetena (45) conducînd la betaina (47) în care prin transpoziție rezultă (46) din care rezultă (39).

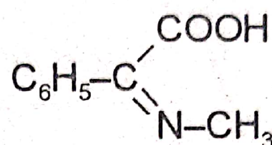
O a treia posibilitate constă într-o reacție de cicloadiție 1,3-dipolară dintre cei doi izomeri de valență (38_a) + (45) care conduce la cicloadductul (48) din care, printr-o cicloreversie 1,3-dipolară, se formează o nouă münchnonă (49) care trece în izomerul de valență aciclic (39):



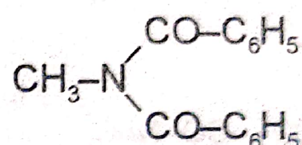
II.3.2. A doua comportare chimică a münchnonei (38_a) o reprezintă *autooxidarea* observată în timpul operaţiunilor de recristalizare: la recristalizarea din acetonitril fără protejare faţă de oxigenul din atmosferă s-a constatat că randamentul în produs pur scade drastic, iar din soluţia mumă s-a precipitat cu eter fenilglioxilatul de metilamoniu (50):



50



51

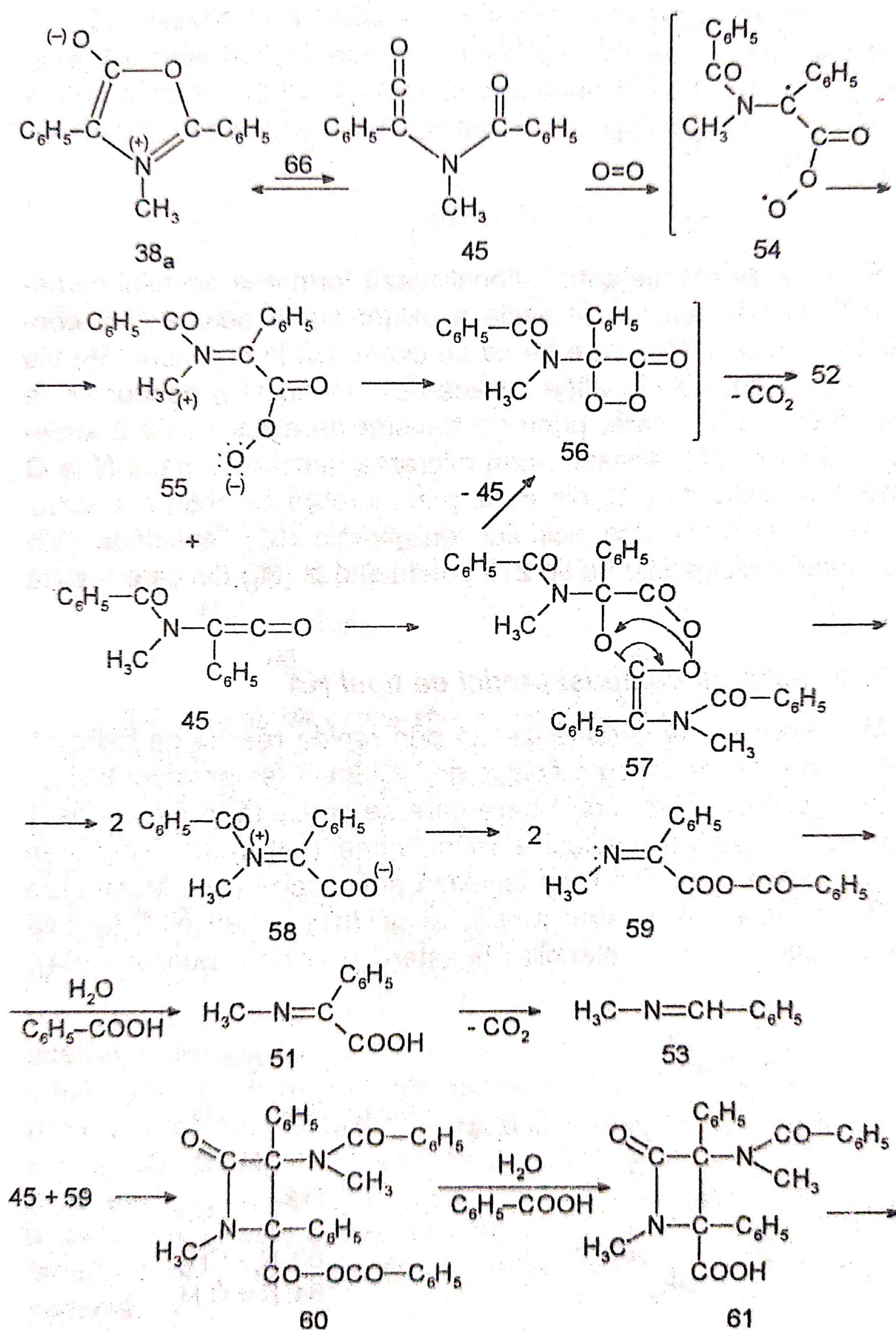


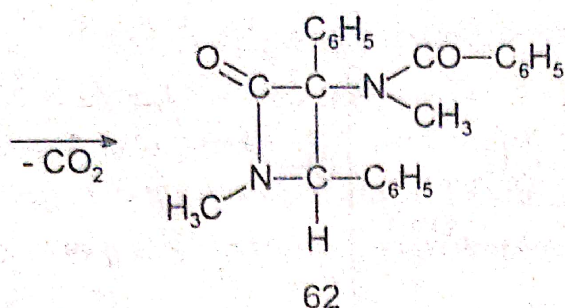
52

Dacă se barbotează un curent de oxigen printr-o soluţie a lui (38_a) în clorură de metilen se obţine metilimina acidului fenilglioxilic (51); alături de această azometină s-au mai izolat acid benzoic (randament 26%) şi N,N-dibenzoilmetilamină (52); se pare că pentru formarea metiliminei acidului fenilglioxilic (51) care este şi foarte reactivă, tot reacţia de hidroliză este cauza principală. Decarboxilarea acesteia la punctul de topire (138°C) conduce cantitativ la metilbenzilidenamina (53): $CH_3-N=CH-C_6H_5$

53

În masa de reacţie s-a mai identificat cu randament de circa 9% un acid (61) cu formula moleculară $C_{25}H_{22}N_2O_4$ al cărui spectru IR evidenţiază alături de vibraţia de valenţe a grupării carbonil din gruparea funcţională COOH încă o vibraţie la 1765 cm^{-1} atribuită carbonilului dintr-o β-lactamă; prin decarboxilare se obţine cicloadductul benziliden-metilaminei cu cetena aciclică (45) care este, aşa cum arătam mai înainte, izomer de valenţă al münchnonei (38); cicloadductul prezintă în spectrul RM N semnalul deplasării chimice de la δ = 5,45 ppm atribuit atomului de hidrogen al atomului de carbon terţiar din structura β-lactamei (62). Mecanismul acestei autooxidări este redat în schema de mai jos:

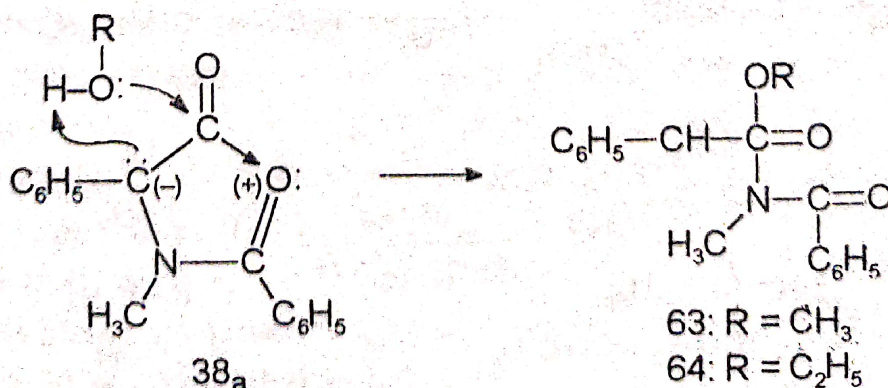

38a
45
54
55
56
57
58
59
51
53
60
61
66
O=O
- CO2
52
- 45
H2O
C6H5-COOH
45 + 59



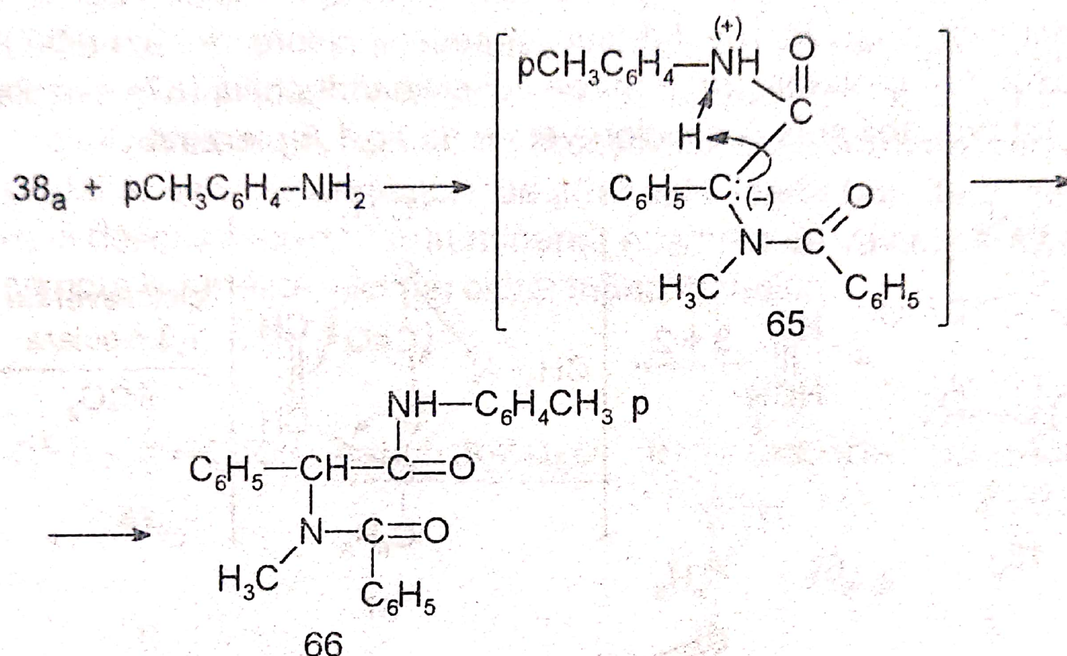
Schema de reacţie care raţionalizează formarea acidului carboxilic (61) include reacţia de adiţie a oxigenului la cetena (45) conducînd la radicalul (54) care fie că se ciclizează la produsul (56) via (55) fie că suferă o ciloadiţie cu aceeaşi cetenă (45) conducînd la cicloadductul (57)[108] care, printr-un transfer de electroni dă 2 molecule de amfion (58); aceasta, prin migrarea benzoilului de la N la O conduce la anhidrida (59) din care, prin hidroliză se obţin atît acidul benzoic cît şi metilimina acidului fenilglioxilic (51); anhidrida (59) poate suferi o cicloadiţie de tip 2+2 conducînd la (60) din care rezultă (61) şi (62).

II.3.3. Reacţia cu compuşi protici de tipul HA

Münchnonele se caracterizează prin rapida reacţie de hidroliză atunci cînd se tratează cu o soluţie de HCl 2n la temperatura băii de apă pînă la decolorare, schimbare care se constată în decurs de 1 minut lucrîndu-se într-o soluţie a münchnonei (38) în tetrahidrofuran (0,5 g necesită 6 ml THF); se izolează aminoacizii (37). Metanoliza lui (38_a) conduce la esterul metilic al acidului N-benzoil-C-fenil-N-metilaminoacetil (63) iar etanoliza la esterul etilic corespunzător (64):

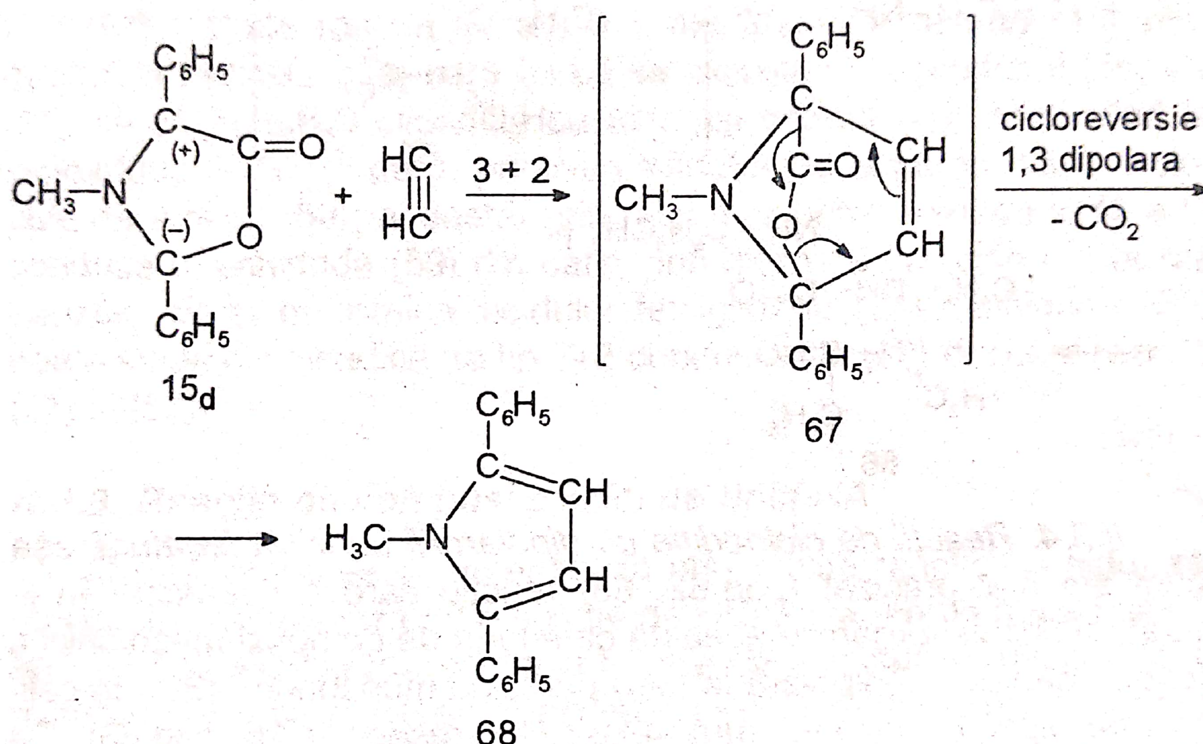


Deciclizarea s-a realizat şi prin aminoliza condusă cu p-toludină care, în urma acţiunii donoare a azotului aminic asupra carbonilului din münchnona (38_a) conduce la amfionul (65) din care prin transfer de electroni se obţine amida corespunzătoare (66):



II.3.4. Reacţii de cicloadiţie cu dipolarofili cu triplă legătură: aşa cum am mai precizat (pag.62, 65) reacţia care a consacrat în literatura chimiei organice această categorie de compuşi mezoionici a fost cicloadiţia 1,3-dipolară la care participă münchnona (38_a) în calitate de dipol 1,3 cu structură sextet (15_d respectiv 15_e pag.63). Ca dipolarofili s-au utilizat: acetilena, 1-hexina, 1-octina, fenilacetilena, difenilacetilena, esterul metilic al acidului propiolic, esterul etilic al acidului fenil propiolic, esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic, fenil-benzoilacetilena, dipolarofili care cuprind întreaga gamă de acetilene: nesubstituită, mono- sau disubstituită. S-a lucrat după două variante, prima în care münchnona (15_d= 38_a) s-a utilizat ca produs solid, izolat anterior, şi cea de a doua, în care compusul mezoionic s-a preparat „in situ" în prezenţa dipolarofilului; autorii au constatat[108] că în cele mai multe cazuri nu este obligatorie utilizarea münchnonei ci este suficientă generarea acesteia în prezenţa dipolarofilului, deci lucrul practic se poate realiza după cea de a doua variantă.

Din punct de vedere experimental cel mai dificil a fost de realizat o soluţie de acetilenă în xilen (amestec de xileni) prin barbotarea acesteia la temperatura de 0°C în solventul de mai sus; prin efectuarea cicloadiţiei dintre acetilena aflată în soluţia xilenică şi münchnona (15_d) solidă la temperatura de 120-130°C (în tub închis) se obţin după răcire şi deschiderea tubului, cristale incolore de 2,5-difenil-1-metilpirol (68) probabil prin intermediul cicloadductului (67) neizolat şi care, tot probabil suferă o cicloreversie de tip 1,3 pierzînd CO_2:



După un procedeu similar s-au sintetizat piroli polisubstituiţi în mod corespunzător în poziţia 3 cu resturi: n-butil (randament 81%), n-hexil (51%), fenil (66%), metoxicarbonil (94%), şi 3,4-disubstituit cu: difenil (11%), etoxicarbonil, fenil (87%), fenil, benzoil (68%).

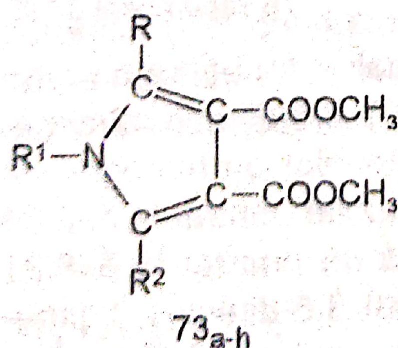
Este interesantă influenţa substituienţilor (metil sau fenil) din poziţiile 2 şi 4 ale ciclului münchnonei ca şi respectarea conservării simetriei orbitalilor HOMO-LUMO ale celor doi parteneri de reacţie.

Aşa cum s-a arătat mai înainte, nu s-a reuşit sinteza compuşilor mezoionici din clasa münchnonelor nesubstituite în poziţia 4[100-102] de aceea s-a încercat o reacţie „in situ" de formare a münchnonelor (71) din α-aminoacizii N,C-disubstituiţi (69) respectiv α-aminoacizii

N,C-disubstituiţi şi N-acilaţi (70) care suferă anhidroheterociclizarea produsă de către anhidrida acetică în prezenţa esterului dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a); fără a putea prevedea mersul reacţiilor, este uimitoare desfăşurarea unei reacţii într-o singură etapă „Eintopfreaktion" care conduce la derivaţii de pirol pentasubstituit (73) care includ în mod obligatoriu următoarea secvenţă: N-acetilare, obţinerea anhidridelor mixte, heterociclizarea, cicloadiţia 1,3-dipolară şi cicloreversia de acelaşi tip însoţită de decarboxilare; randamentul global al sintezei derivaţilor de pirol este foarte bun de aceea procedeul descris reprezintă un minunat exemplu de valorificare practică a compuşilor mezoionici din clasa münchnonelor:

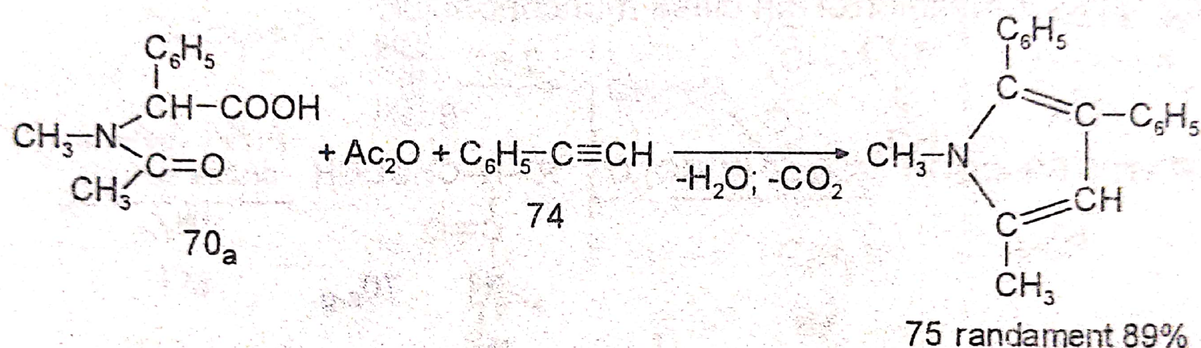
R^1–NH–CH(R)–COOH (69_{a-j}) —Acilare/ $(R^2CO)_2O$→ R^1–N(C(=O)R^2)–CH(R)COOH (70_{a-g}) —Anhidrohetero-ciclizare/Ac_2O, H_2O→

71 + 3_a (C–$COOCH_3$ ≡ C–$COOCH_3$) → [72] —cicloreversie, CO_2→

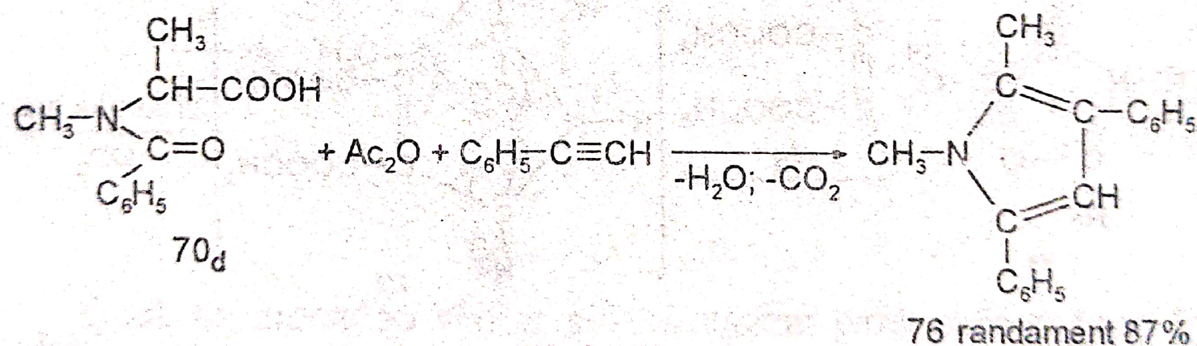


69, 70, 73	R	R'	R²	rand, % 73
a	C_6H_5	CH_3	CH_3	90
b	C_6H_5	CH_3	cicloC$_6H_{11}$	98
c	CH_3	C_6H_5	CH_3	80
d	CH_3	CH_3	C_6H_5	83
e	CH_3	cicloC$_6H_{11}$	CH_3	97
f	H	C_6H_5	CH_3	76
g	H	C_6H_5	H	91
h	CH_3	CH_3	CH_3	87
i	H	CH_3	CH_3	56
j	–(–CH_2–)$_3$–		CH_3	76

Dacă sinteza derivaţilor de pirol pentasubstituit de tipul (73) nu necesită discuţii suplimentare privind regioselectivitatea cicloadiţiei 1,3-dipolare deoarece dipolarofilul este simetric substituit, o situaţie particulară a fost întîlnită atunci cînd s-a utilizat fenilacetilena (74) ca dipolarofil şi N-acetil-C-fenil-N-metilglicina (70_a) respectiv N-benzoil-N-metil-C-metilglicina (70_d) în calitate de precursor al münchnonelor (72a şi 72_d); lucrînd în alte condiţii experimentale (1,5 ore la 80°C cu anhidridă acetică) s-au obţinut cu randamente foarte bune pirolii izomeri (75) respectiv (76) identificaţi prin spectrele RMN, IR ca şi prin analize cantitative ale elementelor:



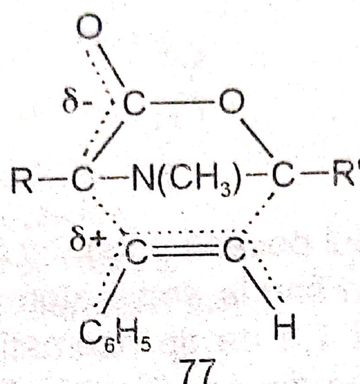
75 randament 89%



76 randament 87%

Certitudine asupra structurii produşilor finali s-a obţinut din studiul spectrelor RMN: în cazul izomerului (75) 4,5-difenil-1,2-dimetilpirol se evidenţiază deplasarea chimică a atomilor de hidrogen de la gruparea CH_3 din poziţia 2 sub forma unui dublet centrat la δ=2,34 ppm iar la hidrogenul din poziţia 3 sub formă de cuartet la δ=6,31 ppm; analiza spectrului RMN la izomerului (76) 3,5-difenil-1,2-dimetilpirol relevă doar două semnale sub formă de singlet la δ=2,44 ppm pentru hidrogenii metilului din poziţia 2 şi la δ=6,48 ppm atribuit hidrogenului din poziţia 4. Din aceste rezultate se poate trage concluzia că, cel mai probabil, orientarea cicloadiţiei este determinată de

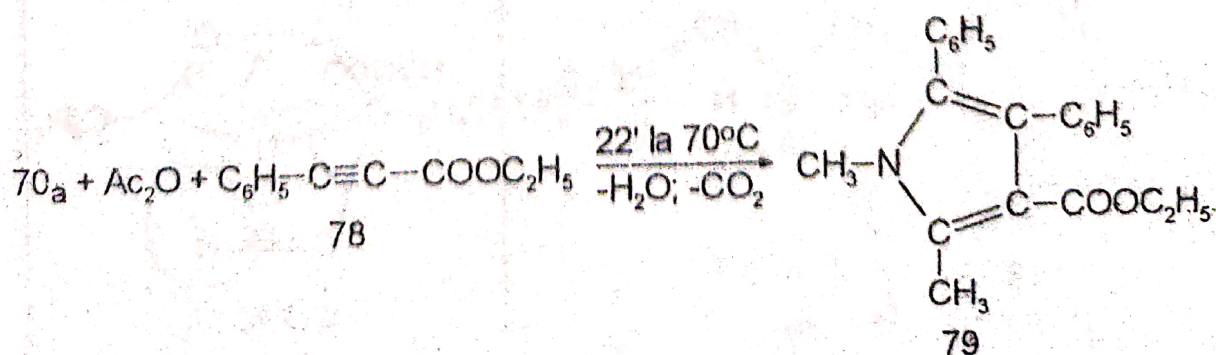
posibilitatea formării stării de tranziţie (77) cu un caracter parţial de cation de tip benzilic în restul fenilacetilenic iar sarcina negativă parţială să fie extinsă pe sistemul CCO din poziţiile 4,5:

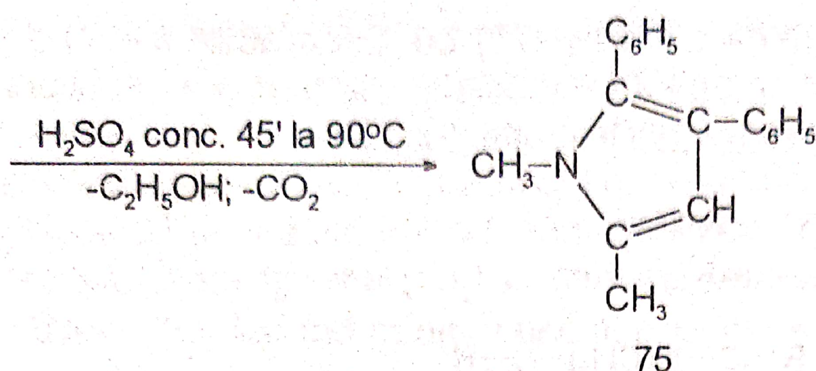


77

Aşadar nu are importanţă tipul substituientului din heterociclul luat în lucru (metil sau fenil) ci contribuţia mai importantă a simbolului reactivităţii chimice care ilustrează capacitatea acceptoare (centrul electrofil, cationic) a carbonilului din poziţia 2 a münchnonei mai accentuată în comparaţie cu poziţia 5 a aceluiaşi compus mezoionic la care sarcina negativă pare a avea o contribuţie de asemenea mai accentuată: în acest mod pare verosimilă formarea regioselectivă a izomerilor în discuţie (75 şi 76).

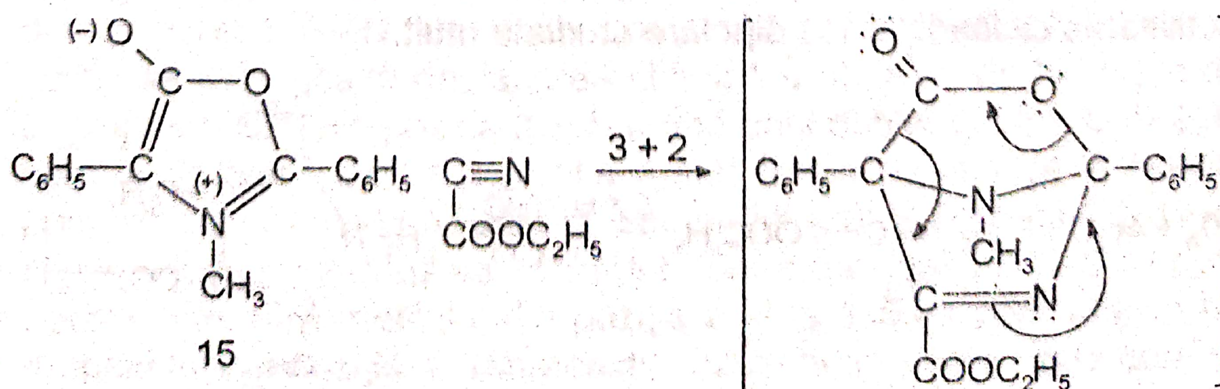
Interesantă este sinteza aceluiaşi pirol polisubstituit (75): prin reacţia dintre (70_a), anhidridă acetică şi ester etilic al acidului fenilpropiolic (78) se obţine esterul etilic al acidului 4,5-difenil-1,2-dimetilpirol-3-carboxilic (79) cu randament de 75% (condiţiile de reacţie sînt similare procedeului folosit la sinteza anterioară); hidroliza acidă a esterului (79) conduce şi prin decarboxilare la acelaşi pirol (75) cu randament de 74%; reacţia discutată certifică odată în plus regioselectivitatea cicloadiţiei 1,3-dipolare studiate mult.

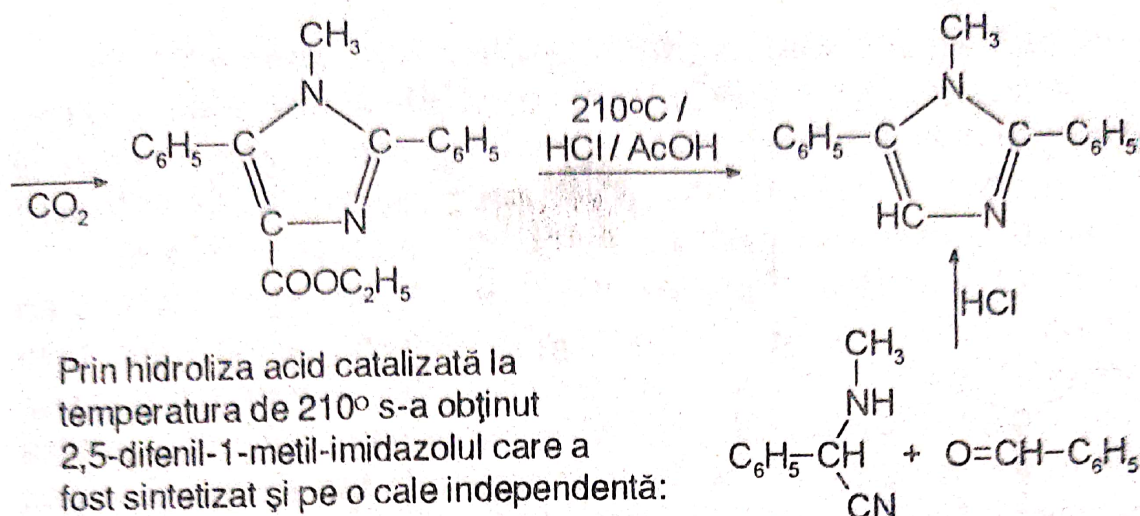




Chiar dacă dipolarofilul posedă o legătură triplă CC substituită la un singur atom de carbon sau la ambii atomi însă substituienţii sînt diferiţi atunci cînd dipolul 1,3 de tip azometiniluric are substituienţi identici la atomii de carbon din poziţiile 2 şi 5 ale ciclului mezoionic, reacţia nu necesită comentarii suplimentare, deoarece este unul singur.

Se poate constata din cele expuse că münchnonele reprezintă valoroşi dipoli 1,3 în reacţiile de cicloadiţie cu dipolarofili care posedă triplă legătură care conduc în reacţie foarte simplă şi regiospecifică la derivaţi de pirol polisubstituit, dificil de sintetizat pe alte căi. Randamentele foarte bune, unele sînt cantitative, revendică din reacţia descrisă pe una dintre cele mai utile sinteze ale pirolului şi derivaţilor săi substituiţi. 2,4-difenil-3-metil-Δ^2-oxazolin-5-ona sau anhidro hidroxidul 2,4-difenil-3-metil-5-hidroxil-1,3-oxazoliu (15) reacţionează cu dipolarofili cu legătură triplă heteroatomică cum este cianoformiatul de etil care după eliminarea CO_2 din cicloadductul obţinut în prima etapă, fără a fi izolat, conduce cu randament de 74% la esterul etilic al acidului 2,5-difenil-1-metil-imidazol-4-carboxilic:

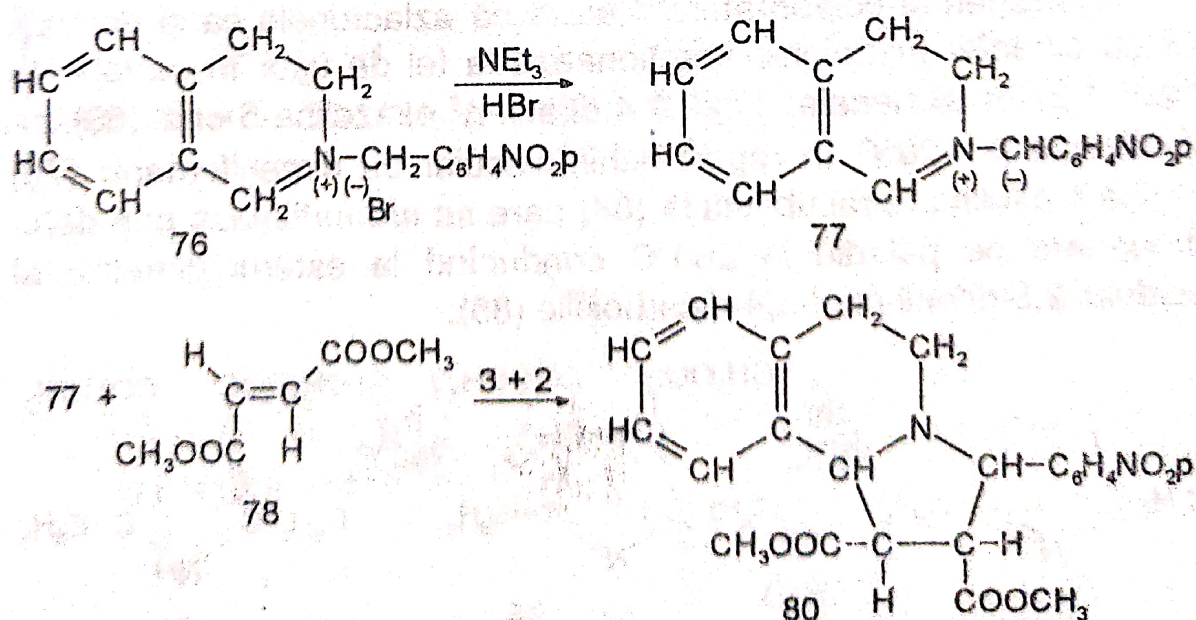


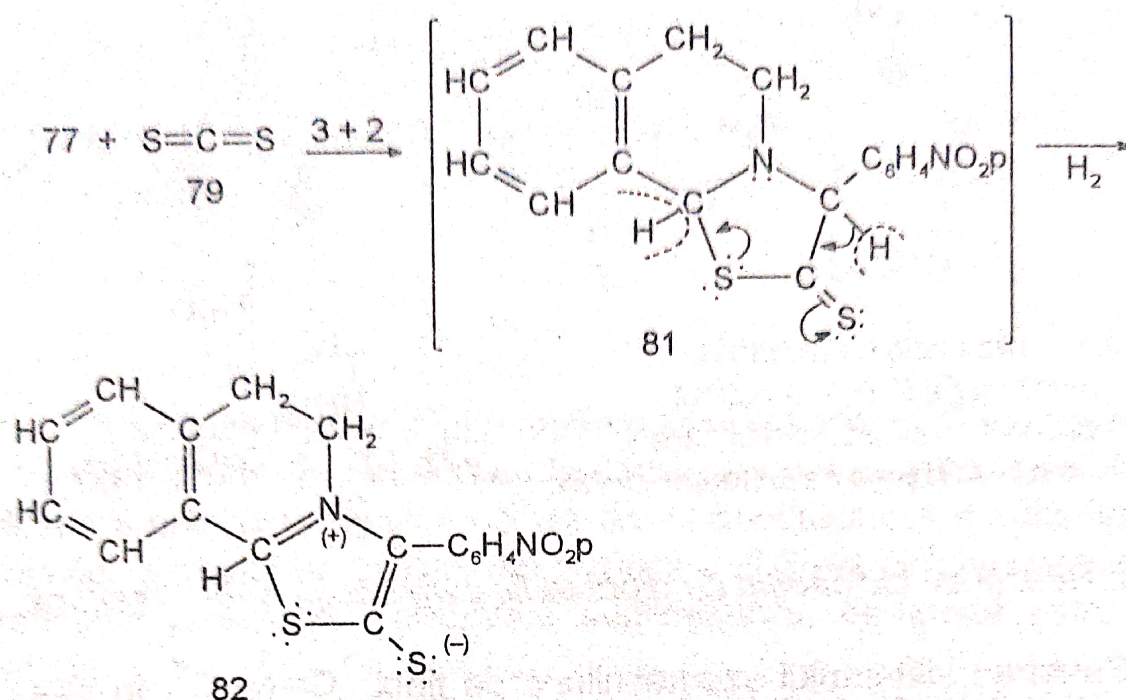


Prin hidroliza acid catalizată la temperatura de 210° s-a obținut 2,5-difenil-1-metil-imidazolul care a fost sintetizat și pe o cale independentă:

II.3.5. Reacții de cicloadiție cu dipolarofili care conțin dublă legătură

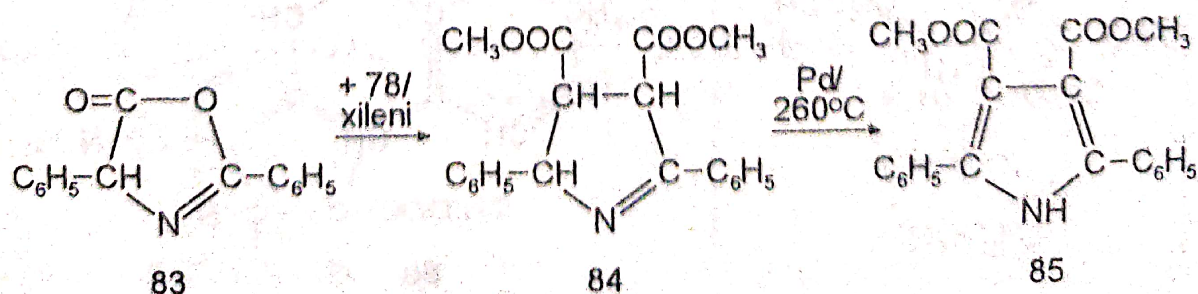
Căutarea sistemului azometiniluric de tipul $\rangle C{=}\overset{(+)}{N}{-}\overset{(-)}{C}\langle$ în clasa azlactonelor a avut ca punct de plecare nu doar sidnonele ci și o reacție clasică a dehidrobromurare în prezența trietilaminei a bromurii de 3,4-dihiro-N-(4-nitrobensil) izochinoliniu (76) cînd se formează azometinilura (77) de culoare roșie care adiționează esterul dimetilic al acidului fumaric sau chiar sulfură de carbon (79) care funcționează ca dipolarofili cu dublă legătură homoatomică respectiv heteroatomică:



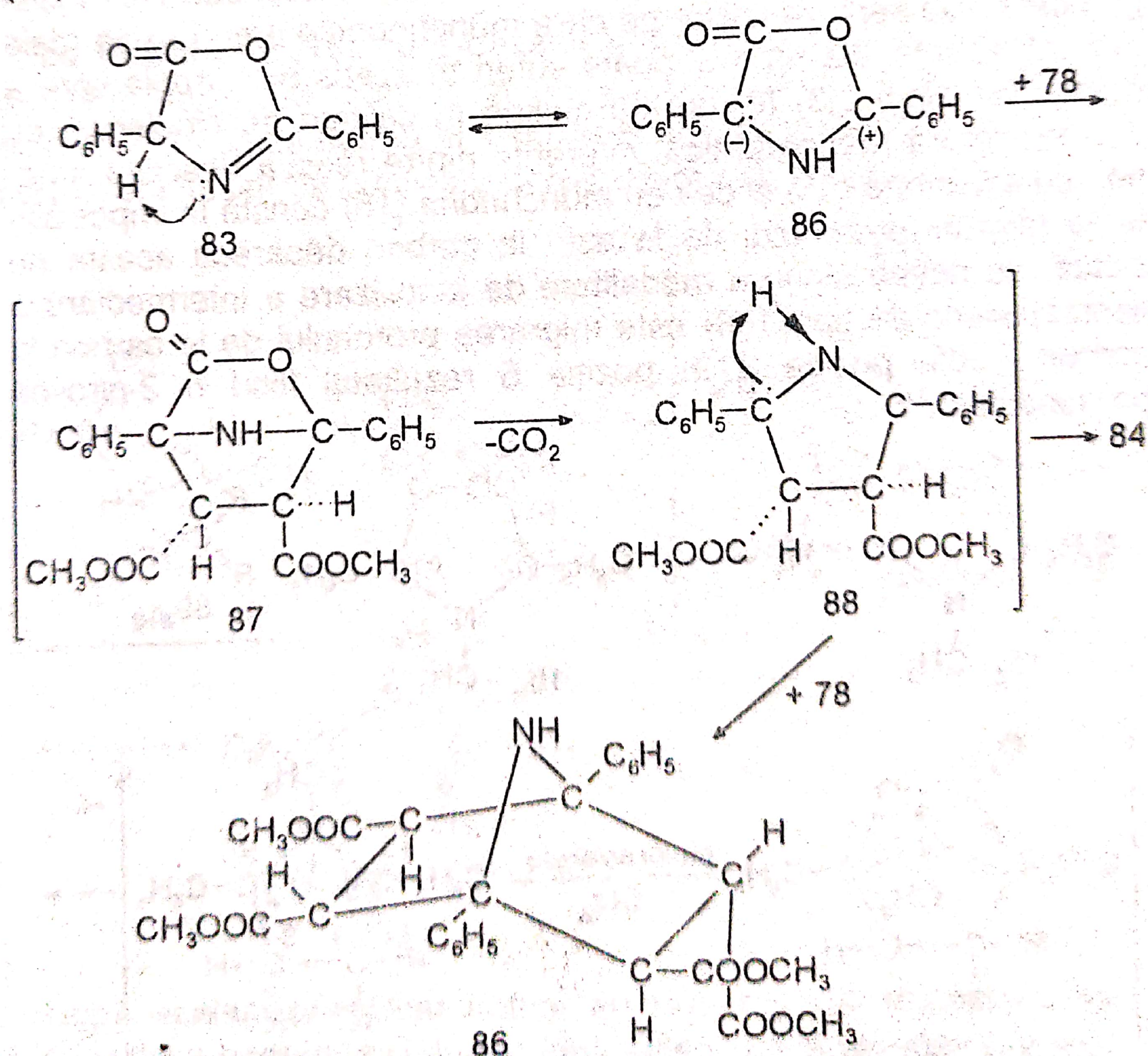


Dacă în cazul dimetilfumaratului cicloadductul (80) s-a obținut cu un randament de 69%, atunci cînd s-a folosit sulfura de carbon rezultatul a fost anhidro hidroxidul de 2-mercapto-3-(pnitrofenil) tiazolo/3,2-a/3,4-dihidroizochinoliniu (82) care se obține cu randament de 65% ca urmare a stabilizării prin aromatizarea compusului (81) ceea ce dovedește stabilitatea foarte mare a compusului mezoionic[109].

R.Huisgen și colaboratorii[110] arată că azlactonele ca și derivații lor cu caracter mezoionic reacționează la fel de ușor în calitate de dipol 1,3 cu alchenele: cînd 2,4-difenil-Δ^2-oxazolina-5-ona (83) se încălzește la 120°C în raport echimolecular cu dimetilfumarat (78) obține 1-pirolina tetrasubstituită (84) care se aromatizează prin dehidrogenare pe paladiu la 260°C conducînd la esterul dimetilic al acidului 2,5-difenil-pirol-3,4-dicarboxilic (85):

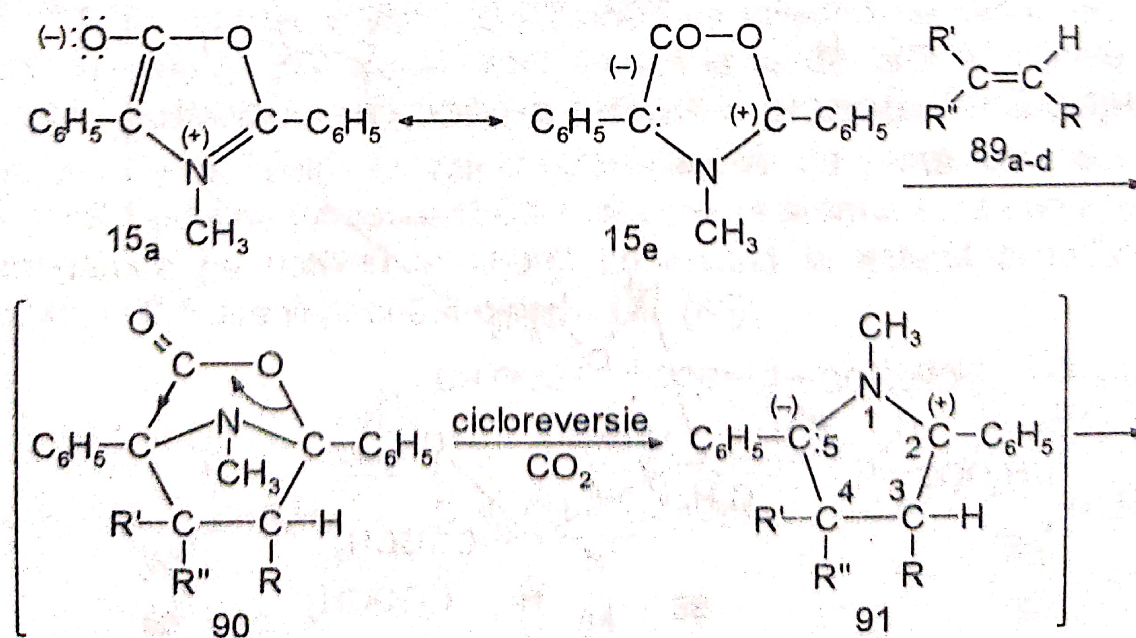


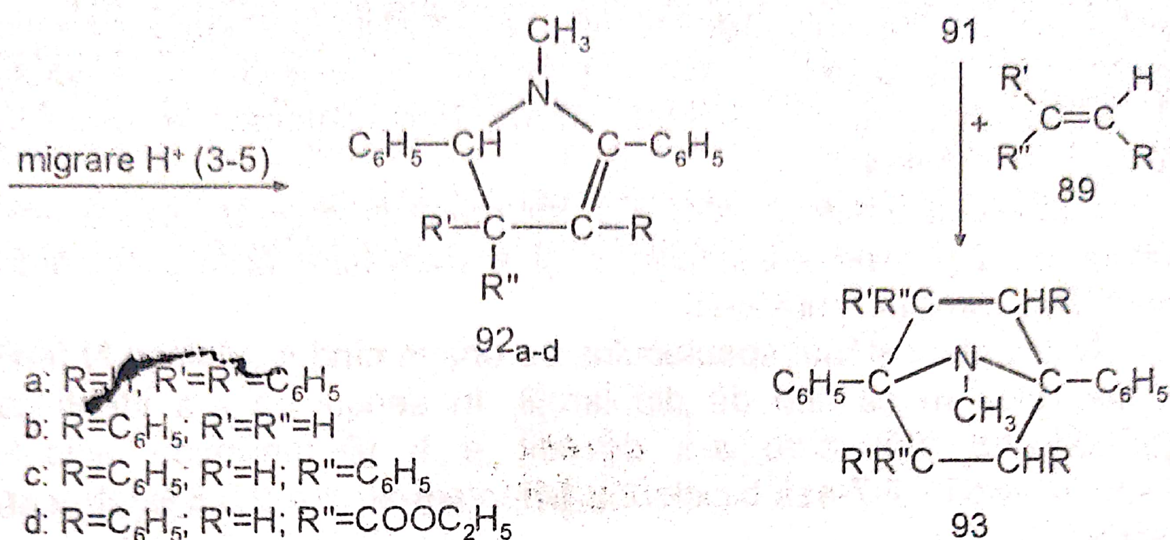
Un alt produs care s-a obţinut, a fost derivatul de 7-azanorbornan (86) care rezultă sub forma unui adduct 1:2 dintre azlactona (83) şi acelaşi ester al acidului fumaric (78) dacă azlactona se adaugă treptat la un exces de ester topit: randamentul obţinut este bun, 76%; în acest caz este obligatorie migrarea unui proton de la atomii de carbon din poziţia 4 (cu hibridizarea sp^3) la atomul de azot adiacent ceea ce ar permite azlactonei (83) să se transforme într-un compus mezoionic (86) ceea ce justifică cicloadiţia 1,3-dipolară cu esterul (78) conducînd la cicloadductul (87) din care, fără a se izola, se poate explica atît obţinerea compusului (84) prin migrarea inversă a protonului de la azot la carbon cît şi derivatul de 7-azanorbornan (86):



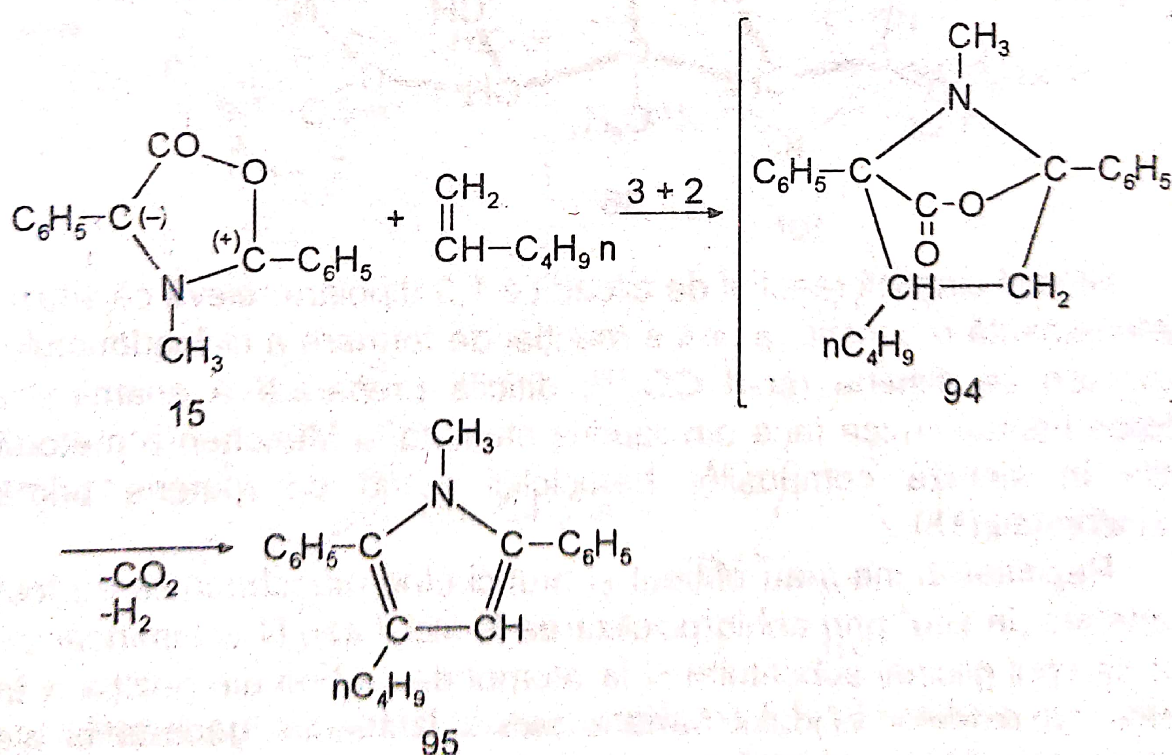
Ceea ce este interesant în această transformare, se observă o concurenţă între migrarea protonului de la azot la carbonul adiacent care explică formarea lui (84) şi noua cicloadiţie de tip 1,3 dintre noul dipol 1,3 (88) rezultat prin pierderea CO_2 prin cicloreversia de tip 1,3 dipolară din (87) şi o nouă moleculară de diester (78), care conduce la (86). Reacţie similară s-a realizat între (83) şi anhidridă maleică precum şi cu N-fenilmaleinimidă conducînd la bis-adducţi ai nucleului pirolic, cu randamente de 94% respectiv 67%. Acenaftilenul reprezintă un exemplu de dipolarofil cu dublă legătură care face parte dintr-un ciclu şi care dă un bis-adduct mixt care conţine pe de o parte rest de ester al acidului fu[illegible] pe de altă parte restul de acenaftilen.

Prof. Hans Gotthardt împreună cu îndrumătorul său Rolf Huisgen deschide seria reacţiilor pe care münchnonele propriu-zise (cele în care azlactonele nu mai poate suferi în avans prototropia spre a deveni util dipol 1,3) le dau cu olefine în calitate de dipolarofili cu dublă legătură homoatomică: diferenţa dintre reacţia descrisă anterior, cu azlactona (83) şi cea cu münchnona (15) constă în imposibilitatea migrării protonului de la azot la carbon deoarece acesta nu există, de aceea singura modalitate de stabilizare a intermediarului azometiniluric de tipul (88) este migrarea protonului de la carbon la carbon – din poziţia 3 în poziţia 5 rezultatul fiind o 2-pirolină polisubstituită[112]:





La tratarea lui (15) cu 1-hexenă s-a obţinut acelaşi derivat de pirol (95) care s-a obţinut şi în cazul utilizării 1-hexenei ca dipolarofil[108] în cazul nostru al 1-hexenei are loc o dehidrogenare în timpul operaţiunilor de purificare prin distilare sub vid înaintat:

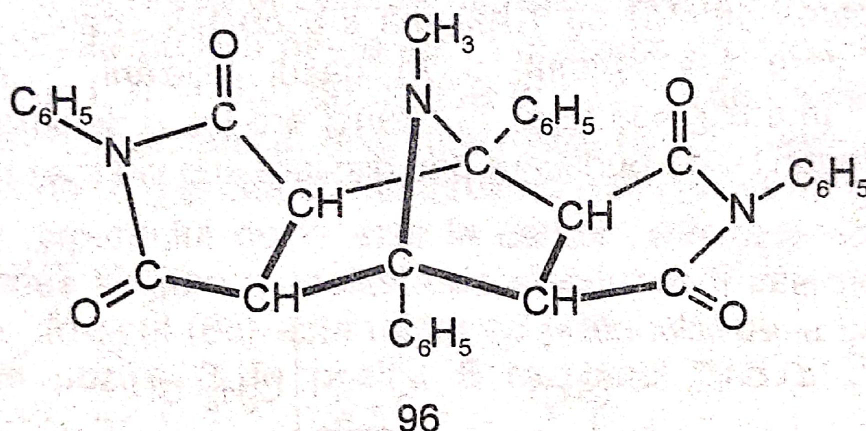


După acelaşi procedeu autorii au folosit şi alţi dipolarofili cu dublă legătură homoatomică cum sînt: stiren, 1,1-difeniletenă, trans-

stilben, acetat de vinil, metacrilonitril, ester etilic al acidului cinamic, ester metilic al acidului crotonic, ester metilic al acidului metacrilic, dimetilfumarat, dimetilamaleat, transdibenzoiletenă, acenaftilen, N-fenilmaleinimidă.

Metoda descrisă constituie o valoroasă cale de sinteză a derivaţilor de 2-piroline substituie ca şi a derivaţilor aromatici corespunzători, piroli polisubstituiţi.

Rezultatul cel mai spectaculos se obţine cînd s-a folosit N-fenilmaleinimida în calitate de dipolarofil, în sensul că s-a identificat bis-adductul (96) care s-a dovedit a fi bis-fenilimida acidului 7-metil-1,4-difenil-7-aza-biciclo/2.2.1/heptam-all exo-2,3,5,6-tetracarboxilic:

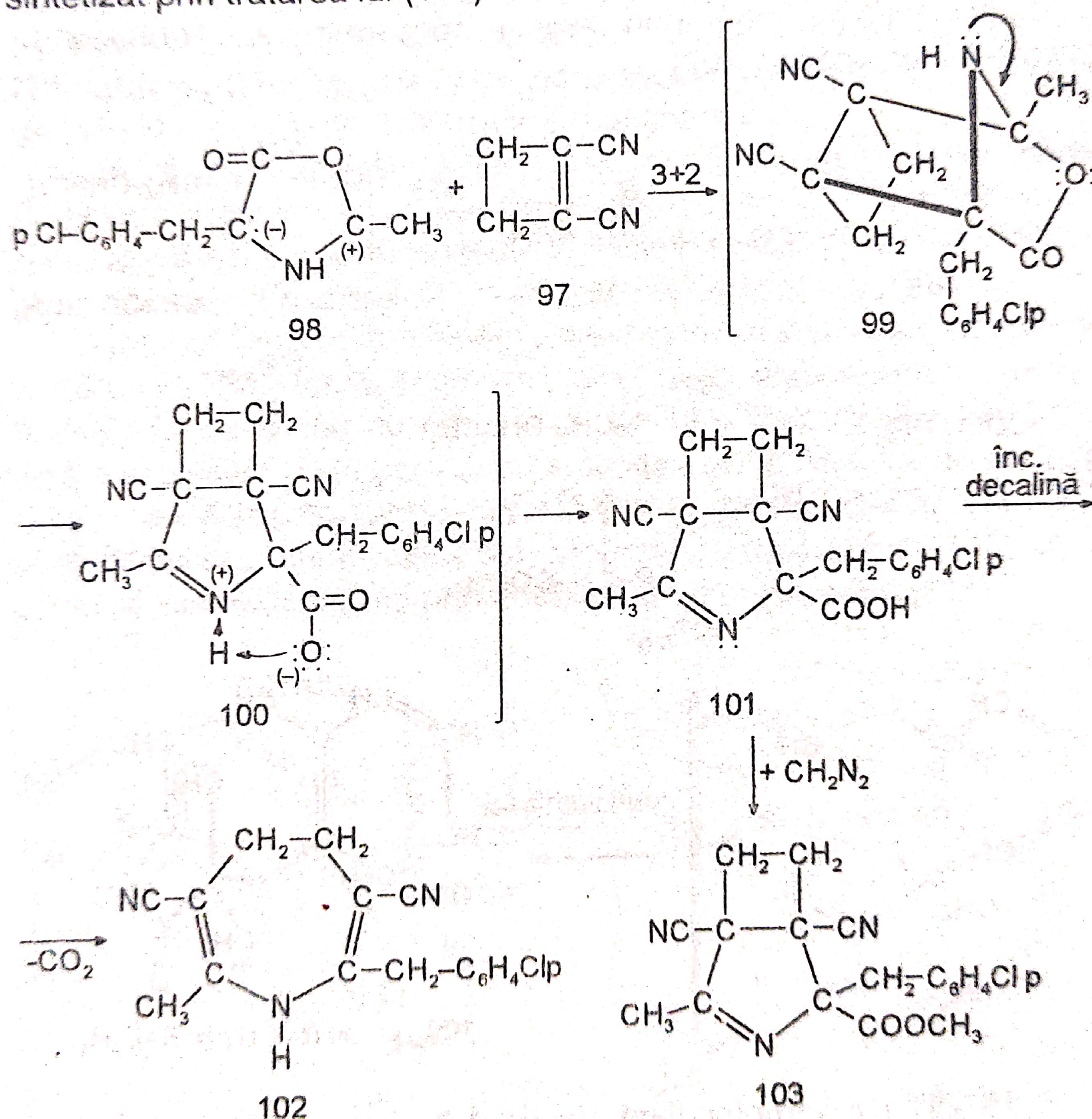


96

Studiul cineticii reacţiei de ciloadiţie 1,3-dipolară relevă că viteza determinantă o constituie cea a reacţiei de formare a cicloadductului din care se elimină rapid CO_2[113]; dificila preparare a enaminelor ciclice pentaatomice face din reacţia studiată la München o metodă utilă în sinteza compuşilor hetociclici avînd ca materie primă münchnona (15).

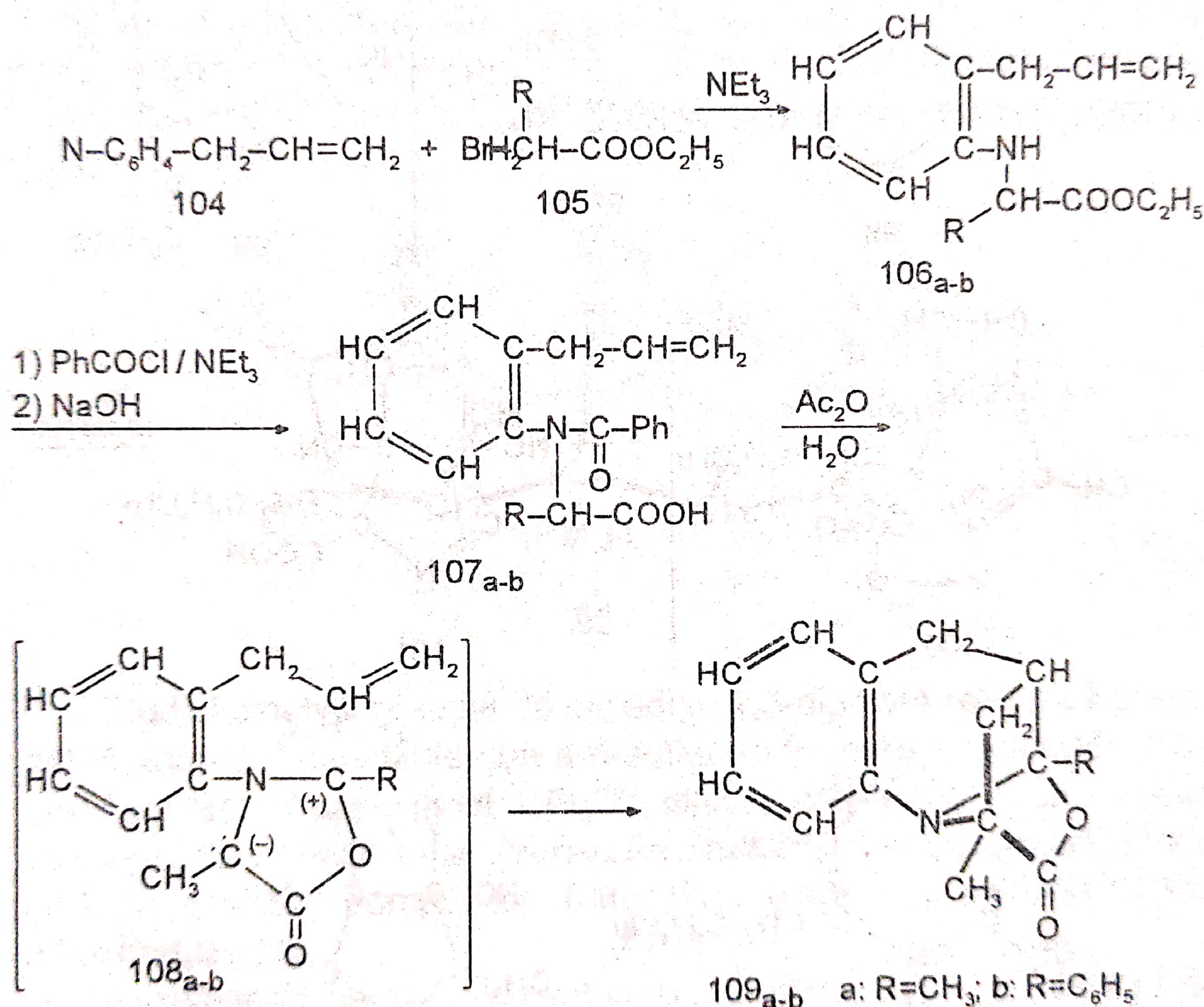
Rezultate bune s-au obţinut şi atunci cînd münchnonele au fost generate „in situ" prin anhidrociclizarea N-alchil sau N-arilaminoacizilor de tipul glicinei substituite şi la atomul de carbon din poziţia α în prezenţa esterilor acidului fumaric sau a izomerilor geometrici ale acestora (esteri ai acidului maleic) care au condus la aceeaşi produşi finali fie aceştia diesteri ai acizilor corespunzători 2-pirolinelor polisubstituite fie chiar derivaţi ai pirolului polisubstituit[114].

Un rezultat interesant a fost obținut de C.A.Maryanoff și colaboratorii[115] care folosind ca dipolarofil 1,2-dicianociclobutena (97) în prezența căreia s-a generat o azlactonă (98); au obținut în loc de dihidroazepina așteptată (102) un azabiciclu (101) a cărui structură s-a elucidat prin analiza roentgenografică a esterului metilic (103) sintetizat prin tratarea lui (101) cu diazometan:



Rezultatul revendică ideea că izolarea lui (101) aduce în discuție eliminarea dioxidului de carbon, care, nu este necesar a fi un proces concertat. Această lucrare întărește ideea că mai întîi are loc cicloadiția 1,3-dipolară apoi eliminarea dioxidului de carbon.

Eforturile lui A.Padwa şi colaboratorii[116-118] justifică interesul teoretic dar şi cel practic ca fiind unica cale de sinteză a monociclurilor funcţionalizate sau a celor policiclice din chimia heterociclurilor: reacţii tandem de sinteză a compuşilor mezoionici şi ciclizarea intramoleculară a acestora prin procedeu de cicloadiţie dipolară 1,3. Autorii au folosit ca substanţă de plecare orto-alilanilina (104) pe care au transformat-o prin reacţii consacrate în N-benzoil-C-substituiţii aminoacizi (107):

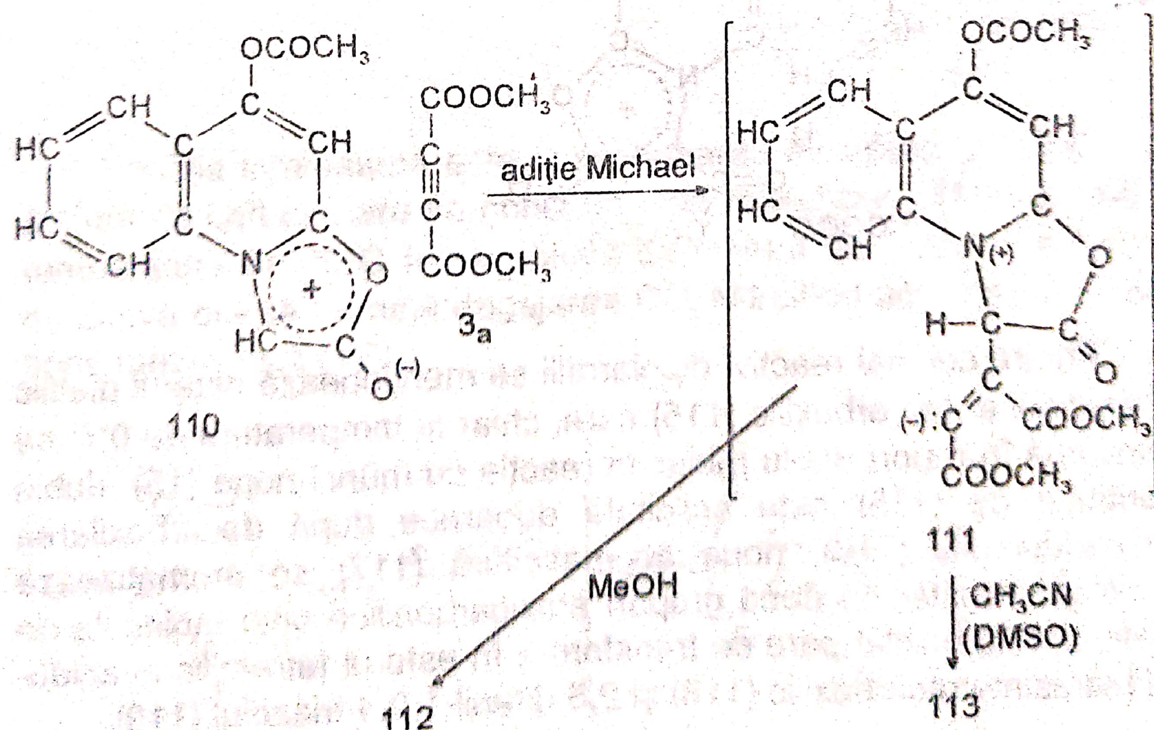


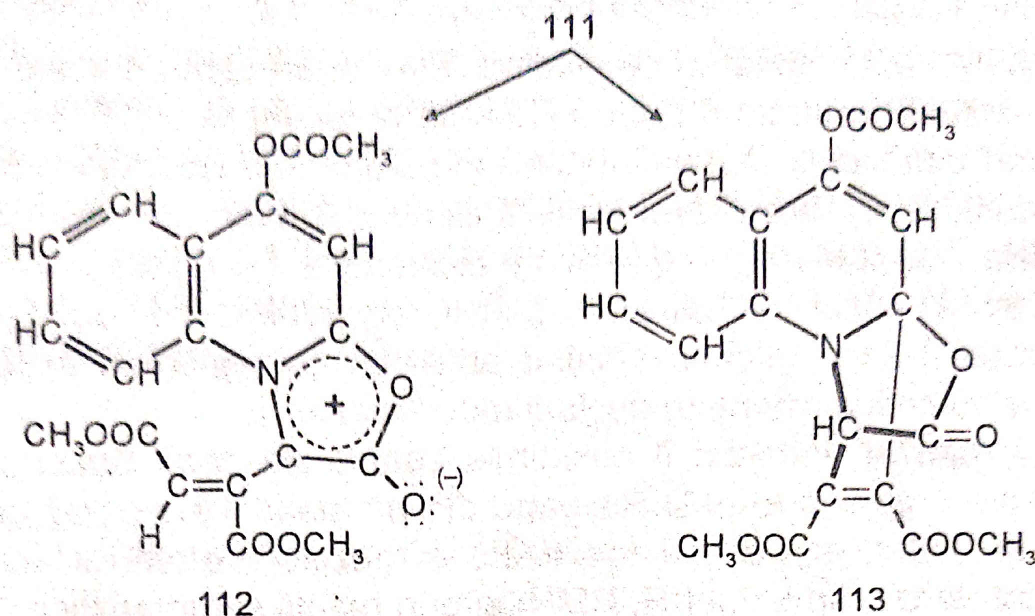
Cicloadiţia intramoleculară de tip 1,3 care a fost surprinsă în cazul münchnonei (108) în structura căreia preexistă dubla legătură neactivată a condus la oxazolchinolinonele ($109_{a\text{-}b}$): după cunoştinţele noastre acesta reprezintă cel dintîi exemplu de cicloadiţie de tip 1,3 dipolară intramoleculară în care se reţin elemente dioxidului

de carbon, deci acesta nu se elimină. Este interesant că acest tip de reacţie a fost remarcat de către H.Meier şi colaboratorii[119,120] care au sintetizat oxadiazolo/3,2-a/cinnoline din sidnonele neizolate obţinute prin anhidrociclizarea N-orto-alilfenilaminoacizilor corespunzători. A.Padwa[118] a studiat şi regiochimia cicloadiţiei 1,3-dipolare intramoleculare în cazul în care a folosit ca aminoacid de plecare N-(o-alilfenil)-2-fenilglicina obţinînd amestec de regiomeri în funcţie de substituienţii existenţi în nucleul münchnonic.

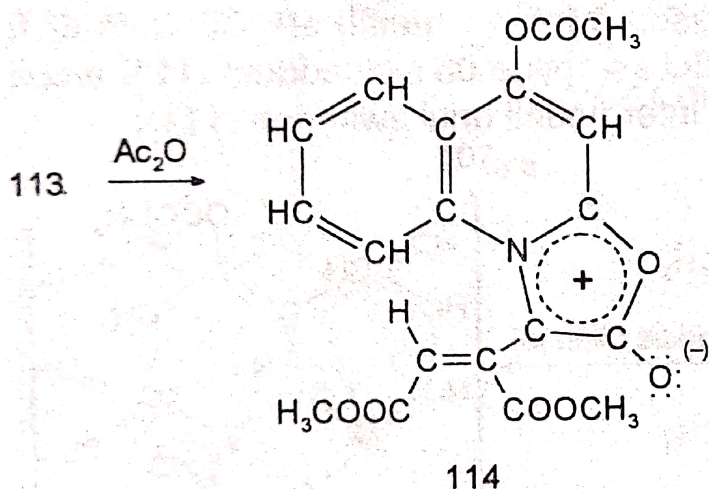
Un rezultat deosebit îl constituie contribuţia şcolii bucureştene de chimie organică a lui D.Răileanu din perioada 1978-1992 care a reuşit să sintetizeze chinolinooxazolone mezoionice stabile pe care le-a caracterizat spectral (IR, RMN) şi prin reacţii caracteristice[121-124].

Tratarea anhidro hidroxidului de 5-acetoxi-2-hidroxioxazolo/3,2-a/chinoliniu (110) cu ester dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a) în metanol se obţine cu randament de 74% o nouă chinolinoxazolonă mezoionică (112) care este un adduct de tip Michael de configuraţie E; dacă reacţia se desfăşoară într-un mediu aprotic, cum ar fi acetonitrilul sau dimetilsulfoxidul se obţine un cicloadduct (113) ambii compuşi fiind raţionalizaţi prin intermediul unui zwiterion (111):

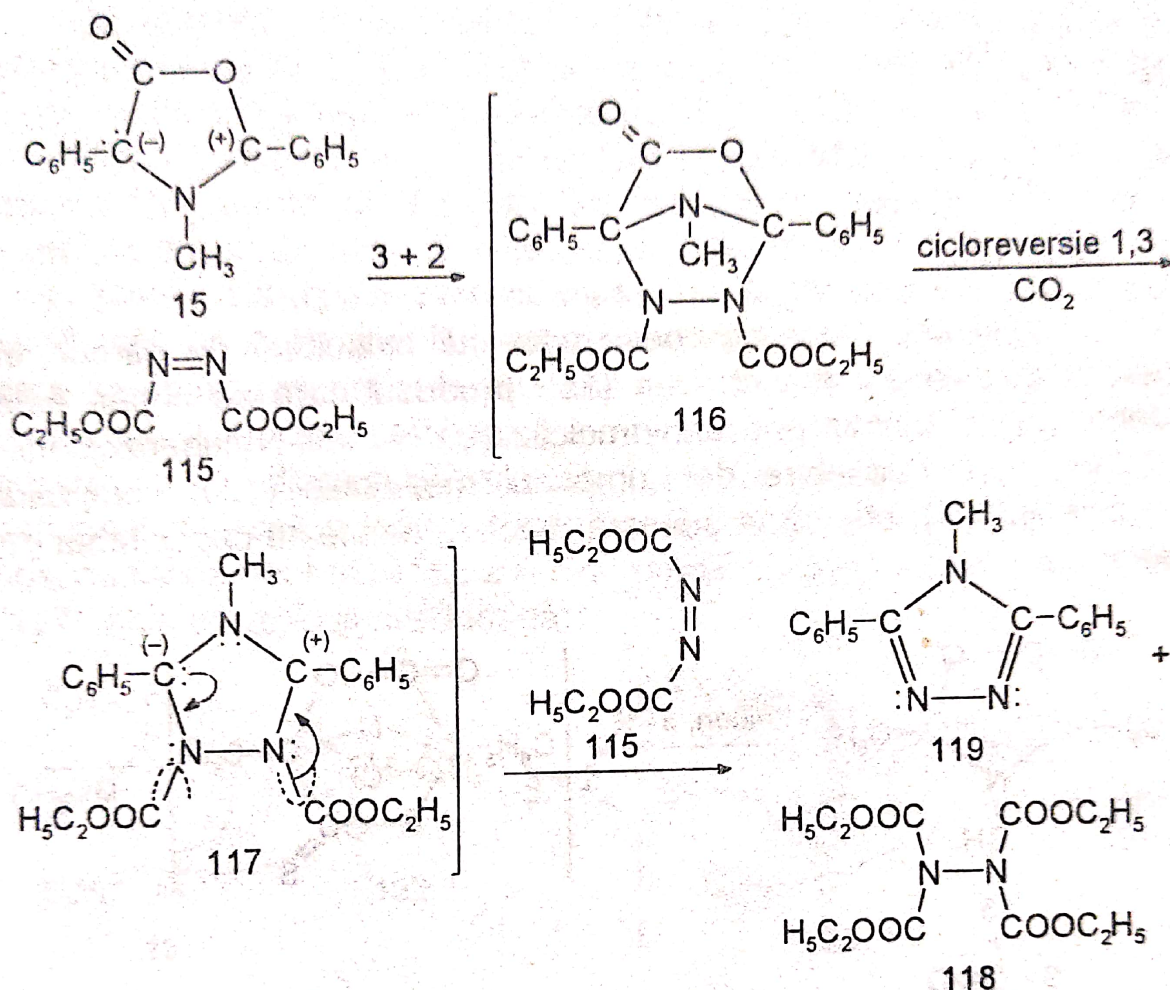




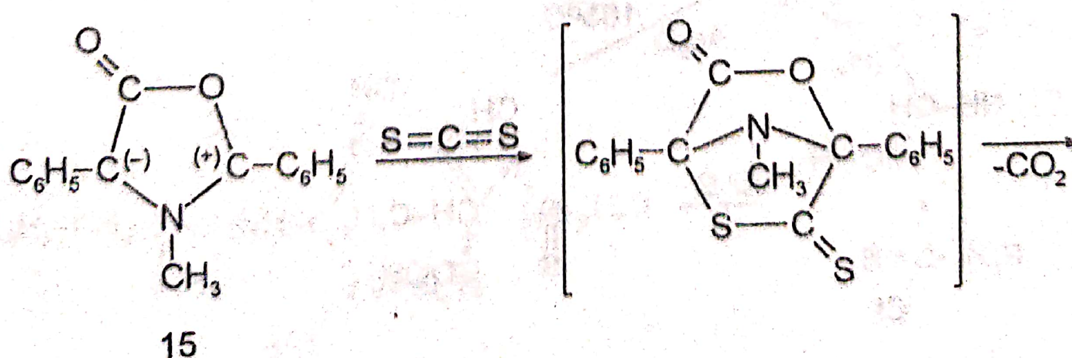
Se remarcă faptul că prin refluxarea în anhidridă acetică, cicloadductul (113) se transformă în regiomerul (114) care poate fi considerat adductul reacţiei Michael de configuraţie Z:

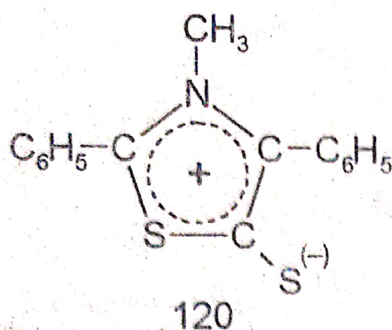


Printre cei mai reactivi dipolarofili se menţionează esterul dietilic al acidului azodicarboxilic (115) care, chiar la temperatura de 0°C se consumă în raport dublu molar în reacţie cu münchnona (15): dublă cantitate de (115) este solicitată deoarece după decarboxilarea cicloadductului (116), noua azometinilură (117) se aromatizează printr-un transfer de două grupări etoxicarbonilice unei molecule de dietilazodicarboxilat care se transformă în esterul tetraetilic al acidului hidrazintetracarboxilic (118) şi 2,5-difenil-1,2,4-triazolul (119):

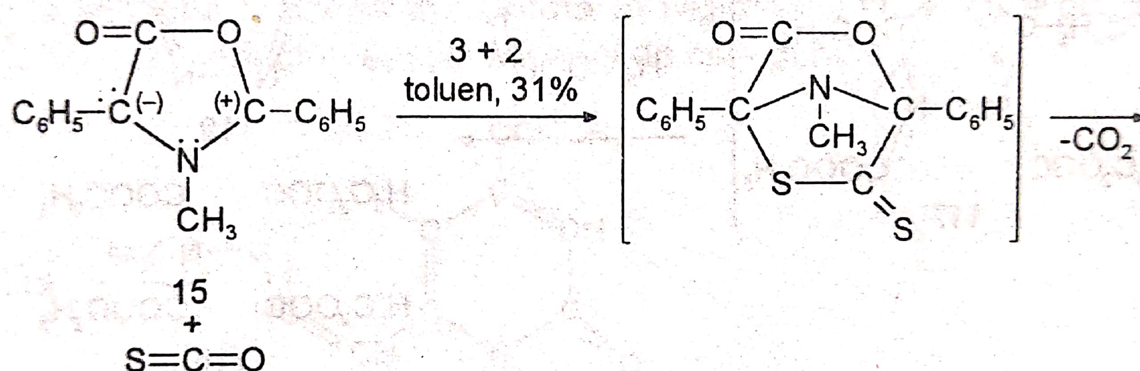


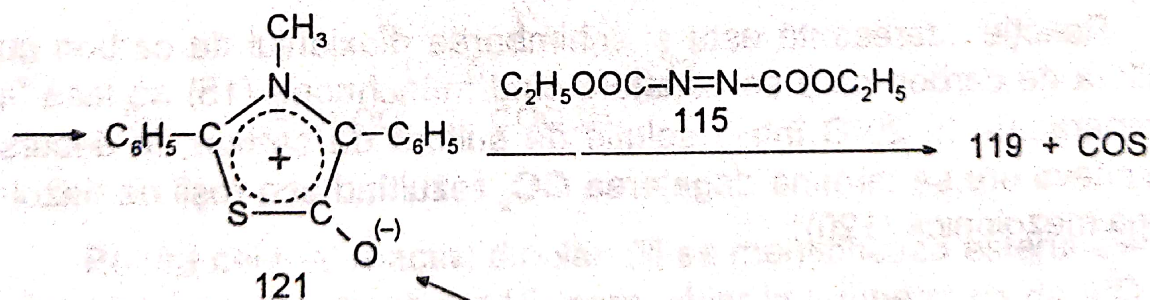
Reacţie interesantă este şi schimbarea dioxidului de carbon cu sulfura de carbon care se constată cînd münchnona (15) se lasă la temperatura de 20°C într-o soluţie de sulfură de carbon; în decurs de cîteva ore se termină degajarea CO_2 rezultînd ace roşii de tiazol-tionă mezoionică (120):

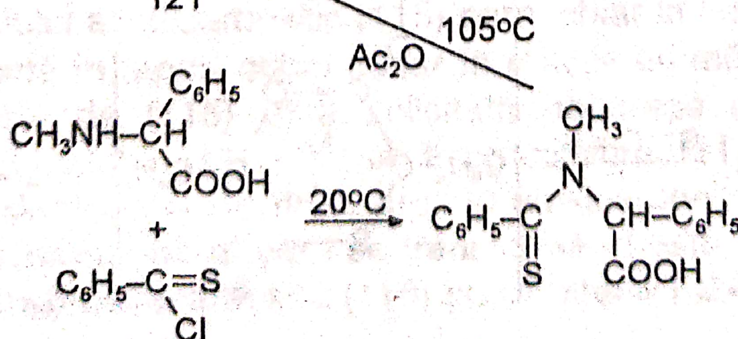




Condiţii ceva mai viguroase necesită oxisulfura de carbon în reacţia cu aceeaşi münchnonă (15); produsul care se obţine este identic cu cel obţinut prin anhidrociclizarea N-metil-N-tiobenzoilfenil-glicinei; spre deosebire de compusul mezoionic (120) compusul mezoionic(121), obţinut în această reacţie, manifestă capacitatea de dipol 1,3:

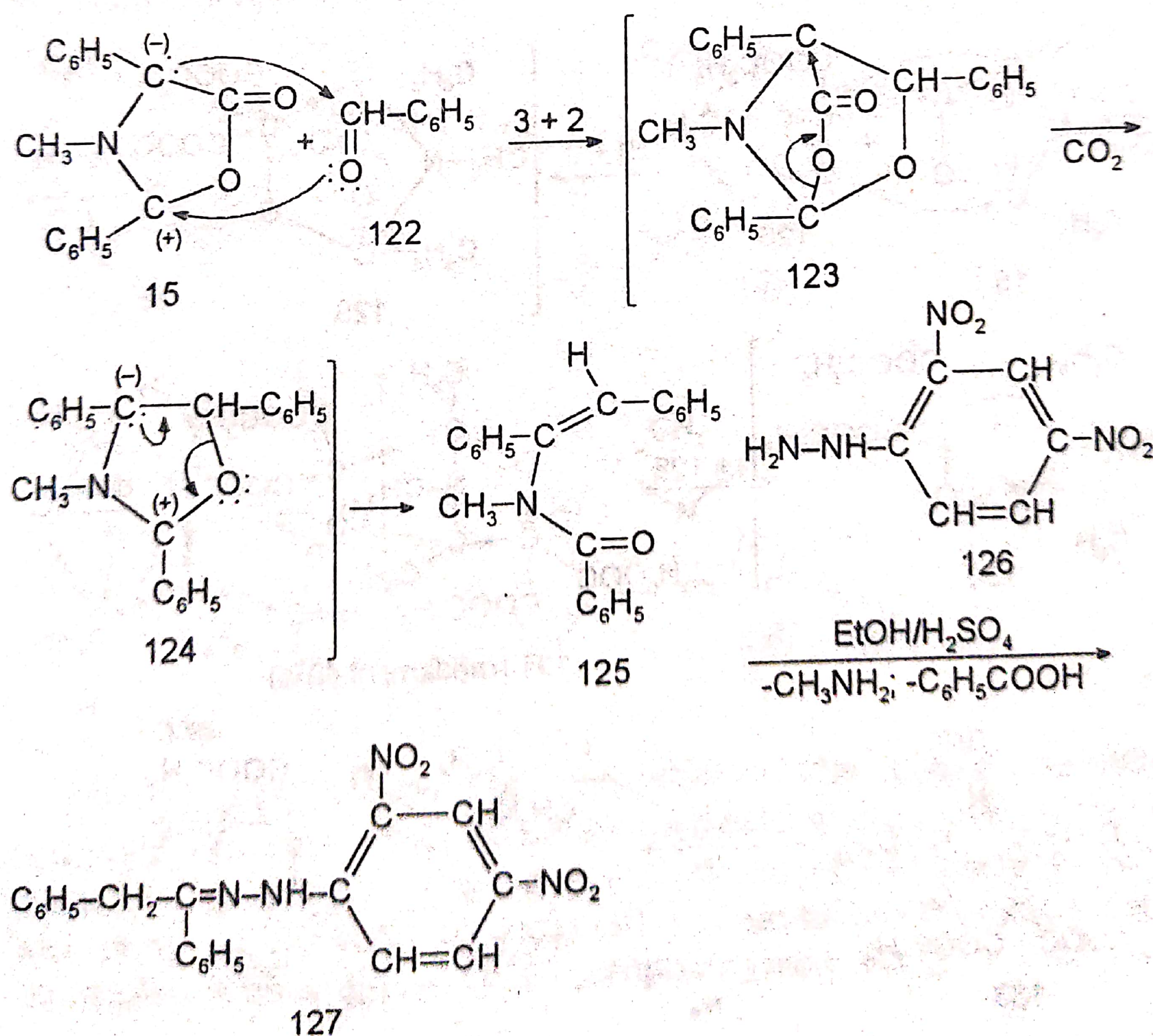




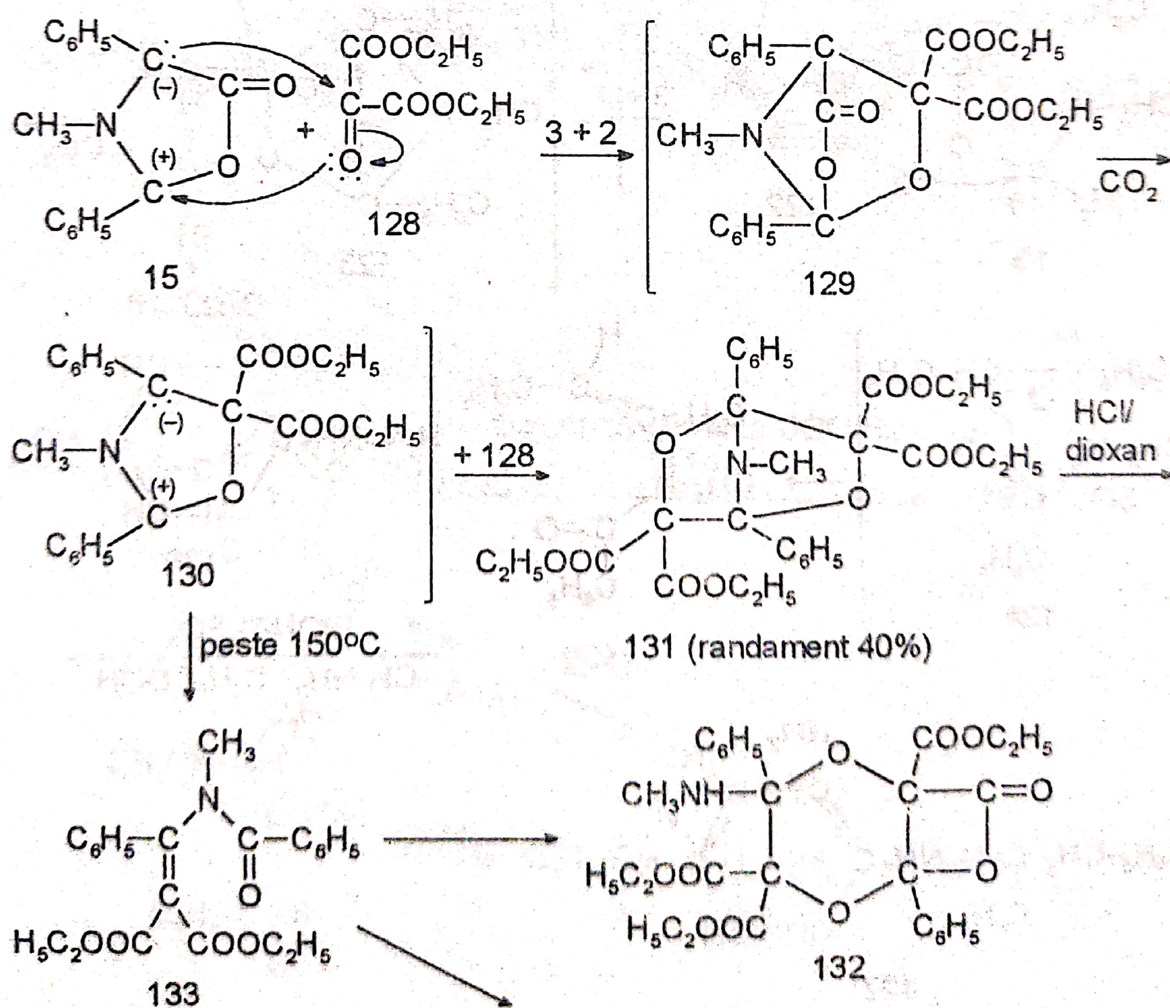


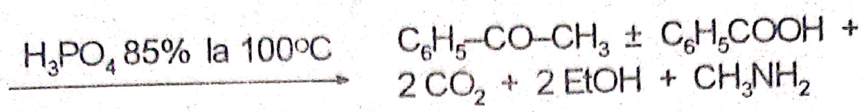
Un colaborator al profesorului R.Huisgen, E.Funke a studiat reacţia dintre münchnona (15) şi compuşii carbonilici în calitate de filodiene cu dublă legătură heteroatomică.

Dintr-o soluţie a münchnonei (15) în aldehidă benzoică (12) se degajă CO_2 atunci cînd soluţia se încălzeşte foarte puţin la temperatura de 30°C; noua azometinilură (124) formată în procesul de cicloreversie 1,3-dipolară din cicloadductul (123) suferă o deciclizare conducînd la N-benzoil-N-metilaminostilbenul (125) produs stabil, care se formează cel mai probabil prin dispariţia sarcinilor din intermediul (124); dovada chimică a structurii lui (125) s-a realizat prin tratare cu 2,4-dinitrofenilhidrazină (126) în soluţie etanolică sub acţiunea catalitică a acidului sulfuric. S-a obţinut în reacţia de mai sus, cu randament de 81%, 2,4-dinitrofenilhidrazona dezoxibenzoinei (127), acid benzoic şi metilamină:



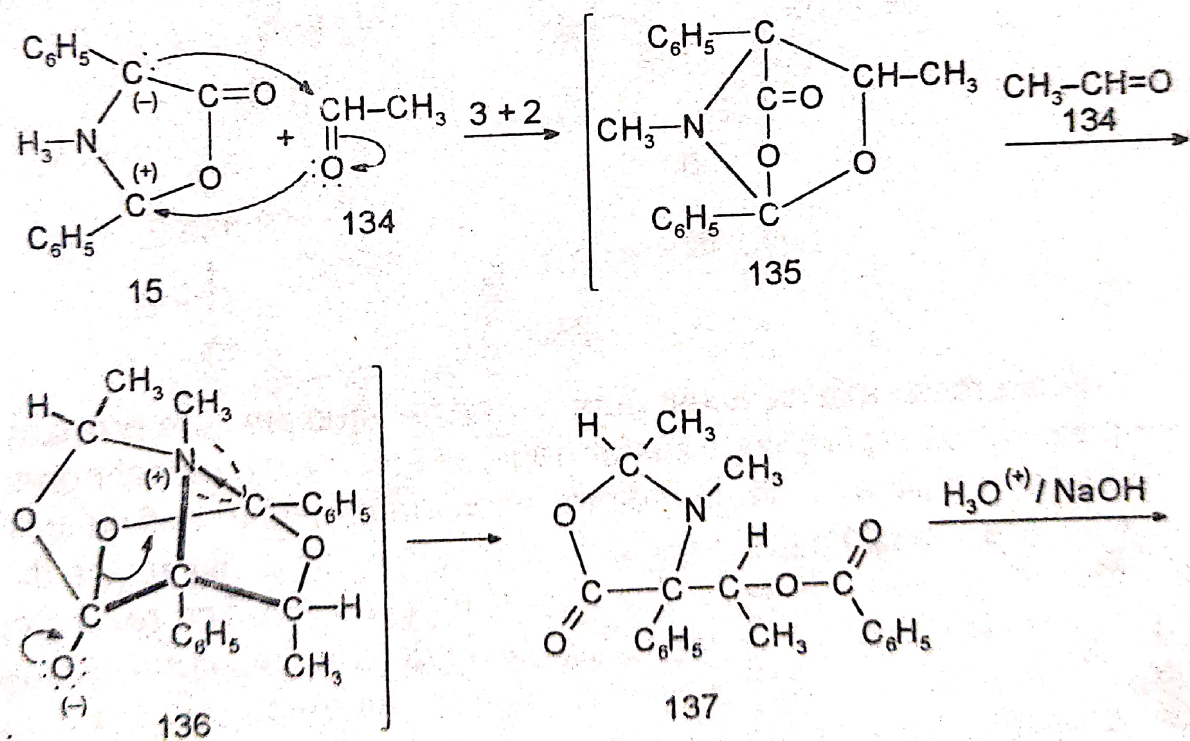
Dacă reacţia de mai sus poate pune la îndoială formarea azometinilurii (124), un mod elegant de a demonstra formarea acestui tip de iluri ciclice îl constituie reacţia münchnonei (15) cu un exces de ester dietilic al acidului mezoxalic (128): lucrînd în soluţie eterică la temperatura de 10-15°C, E.Funke şi colaboratorii din şcoala lui R.Huisgen[125,126], au reuşit să evidenţieze capacitatea dipolară de tip 1,3 a intermediarului (130) rezultat în urma eliminării CO_2 din cicloadductul primar (129), atunci cînd s-a lucrat în exces de (128) aşa cum specificam mai sus; deoarece esterul acidului mezoxalic este un dipolarofil extrem de reactiv, acesta reacţionează cu azometililura (130) conducînd la un cicloadduct (131) care posedă o axă de simetrie; hidroliza blîndă cu HCl în mediu de dioxan conduce cu randament de 54% la un derivat de 1,4-dioxan condensat cu un ciclu β-lactonic (132) probabil prin scindarea ciclului care conţine azot:



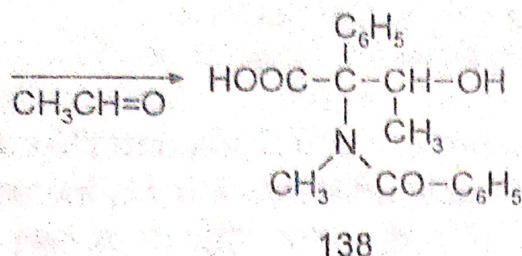


Dacă nu se lucrează în exces dublu molar de (128) azometililura (130) suferă aceeaşi deciclizare ca şi în cazul anterior cînd s-a lucrat cu benzaldehidă obţinîndu-se la temperatura de peste 150°C N-benzoilata enamină (133) care la tratare cu acid fosforic de concentraţie 85% se descompune în acetofenonă, acid benzoic, metilamină, etanol şi dioxid de carbon.

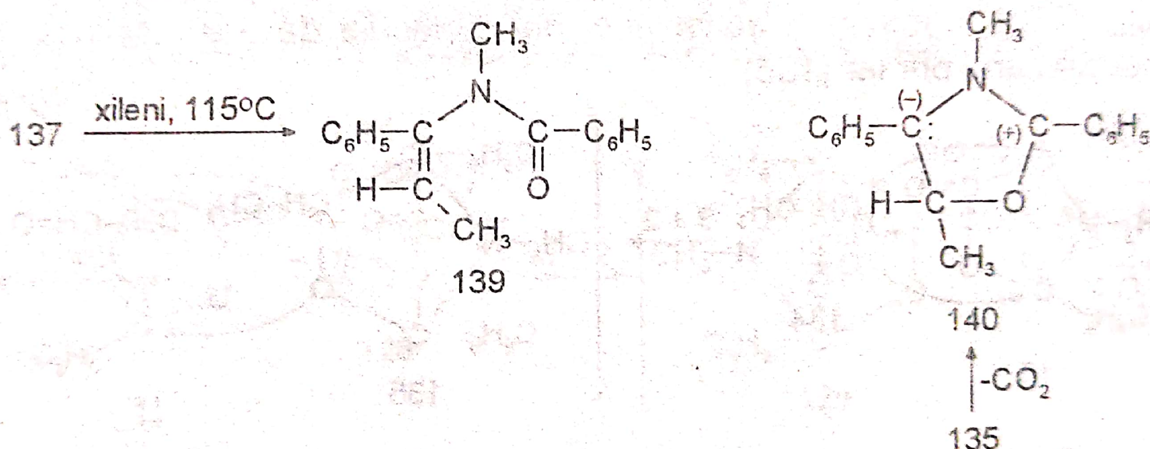
Reacţii similare s-au realizat şi în cazul în care dipolarofilul a fost aldehida acetică (134) care, în exces concurează cicloreversia decarboxilantă conducînd, în soluţie eterică la 0-20°C, la un produs de structură oxazolidonică (137) prin intermediul unui compus policiclic (136) format prin adiţia unei noi molecule de acetaldehidă la intermediarul primar (135):



Produsul (137) obţinut cu randament de 73% suferă prin hidroliză pierderea unei molecule de acetaldehidă şi formarea cu randament de 95% a unui compus care include migrarea benzoilului de la atomul de oxigen al esterului din (137) la azotul ciclului oxazolidonic din acelaşi produs; se formează compusul aciclic (138)



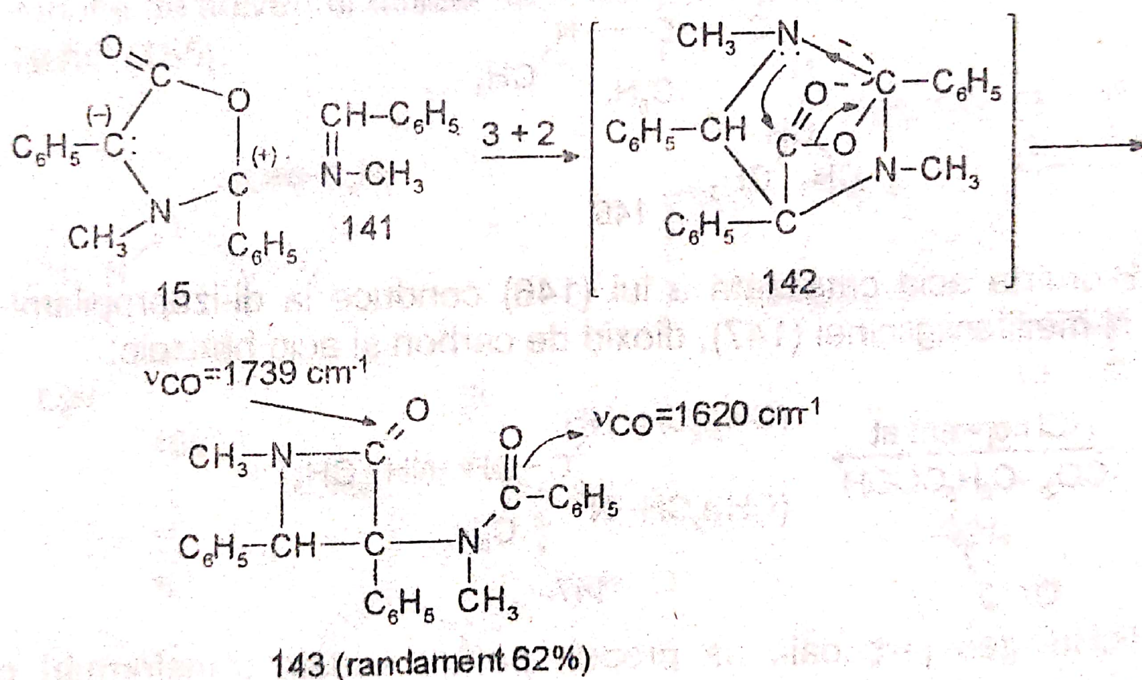
O soluţie xilenică a lui (137) la temperatura de 115°C eliberează CO_2 şi acetaldehidă (izolată sub formă de 2,4-dinitrofenilhidrazonă cu randament de 90%) precum şi enamina N-benzoilată (139) care poate fi raţionalizată ca formîndu-se din (135) cicloadductul primar în urma procesului de cicloreversie şi stabilizare a azometinilurii (140) ca şi în cazul anterior:



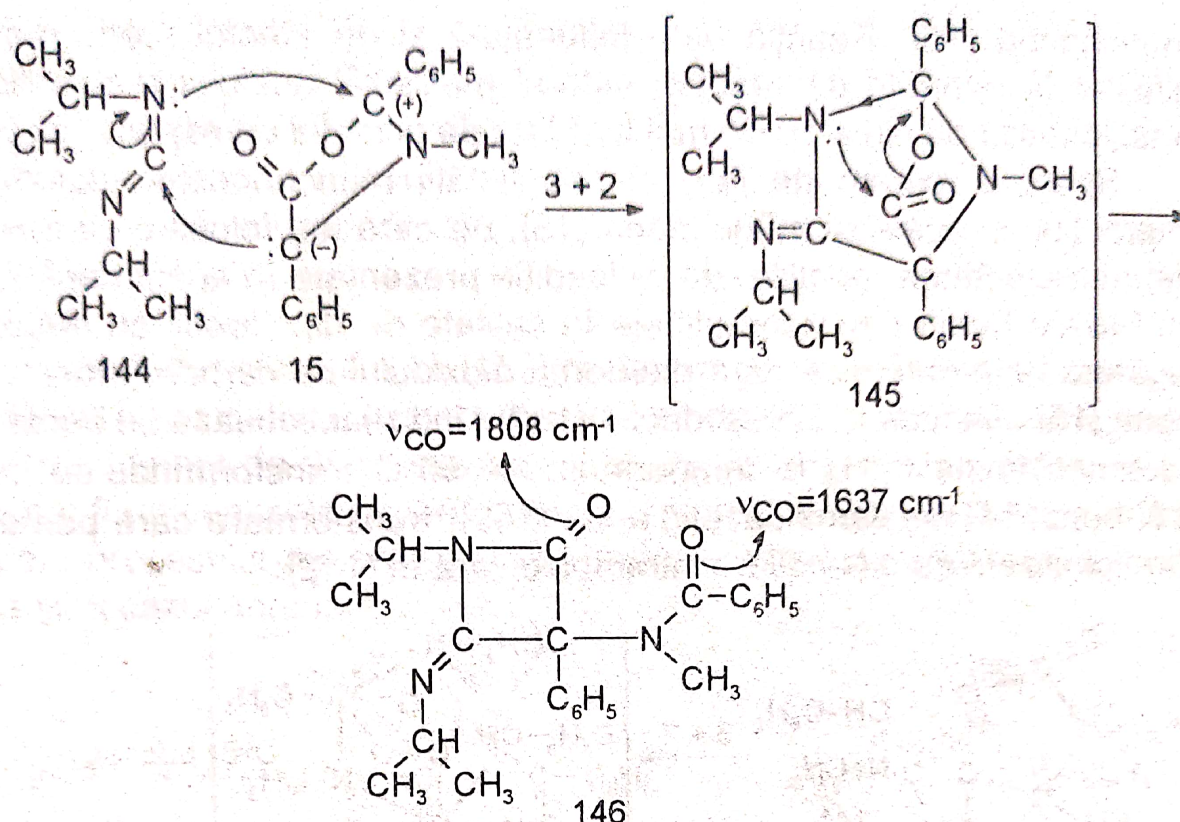
Autorii precizează că acest curs al reacţiei studiate este precizat doar pentru a se raţionaliza transformările observate ale münchnonei (15) cu dipolarofilii amintiţi, unii dintre aceşti intermediari nefiind izolaţi. Reacţiile de ciloadiţie 1,3-dipolare studiate, sînt, din punct de vedere cinetic, reacţii de ordinul al doilea, măsurătorile fiind realizate prin determinarea volumului de CO_2 care se degajă din intermediarul primar format în care aromaticitatea compusului mezoionic s-a distrus: determinările practice ale constantelor de viteză, în soluţie de benzonitril, relevă acţiunea favorizantă a grupărilor metoxicarbonilice atît în cazul dipolarofililor cu triplă legătură cît şi a celor cu legătură dublă homo sau heteroatomică. De exemplu, esterul metilic al acidului propiolic reacţionează de 7.000 ori mai repede decît 1-octina, iar acrilatul de metil reacţionează de 300 ori mai repede decît stirenul cu

münchnona (15). Reacţia este influenţată şi de efectul steric manifestat la centrele de reacţie: esterul metilic al acidului metacrilic reacţionează de circa 10 ori mai lent faţă de acrilatul corespunzător.

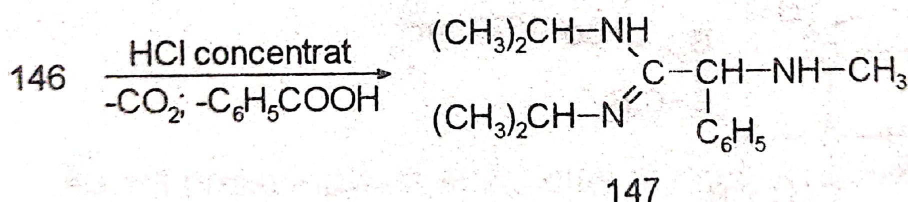
Spectrul extrem de larg al reactivităţii münchnonelor include interacţiunea aceleaşi münchnone (15), pe care am folosit-o ca model în majoritatea reacţiilor de cicloadiţie prezentate în acest capitol, cu bazele Schiff sau azometinele în calitate de dipolarofili cu dublă legătură heteroatomică: fără pierderea dioxidului de carbon, münchnona (15) conduce la cicloadductul (142) cînd reacţionează cu benzilidenmetilamina (141) la temperatura de 80°C transformîndu-se în 3-N-benzoil-N-metilaminoazetidinona (143), transformare care poate fi raţionalizată ca o N-acilare intramoleculară în (142):



Avînd în vedere că în structura penicilinelor este prezent ciclul β-lactamic, se poate intui valoarea de model în sinteza compuşilor de mare importanţă farmacologică a acestei reacţii, care a fost extinsă şi în cazul unor compuşi cu duble legături cumulate cum este cazul carbodiimidei N,N-disubstituite; într-adevăr, münchnona (15) se transformă printr-o reacţie similară în 3-N-benzoil-N-metilaminoazetidindiona (146) la tratarea cu N,N-diizopropilcarbodiimida (144) prin intermediul cicloadductului primar (145) care suferă acelaşi tip de acilare la azot ca mai sus:



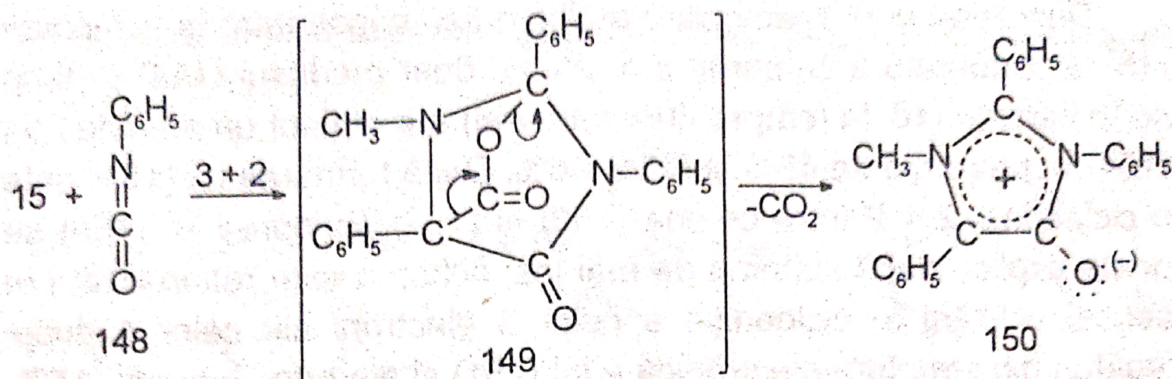
Hidroliza acid catalizată a lui (146) conduce la di-izopropilamidina N-metilfenilglicinei (147), dioxid de carbon şi acid benzoic:



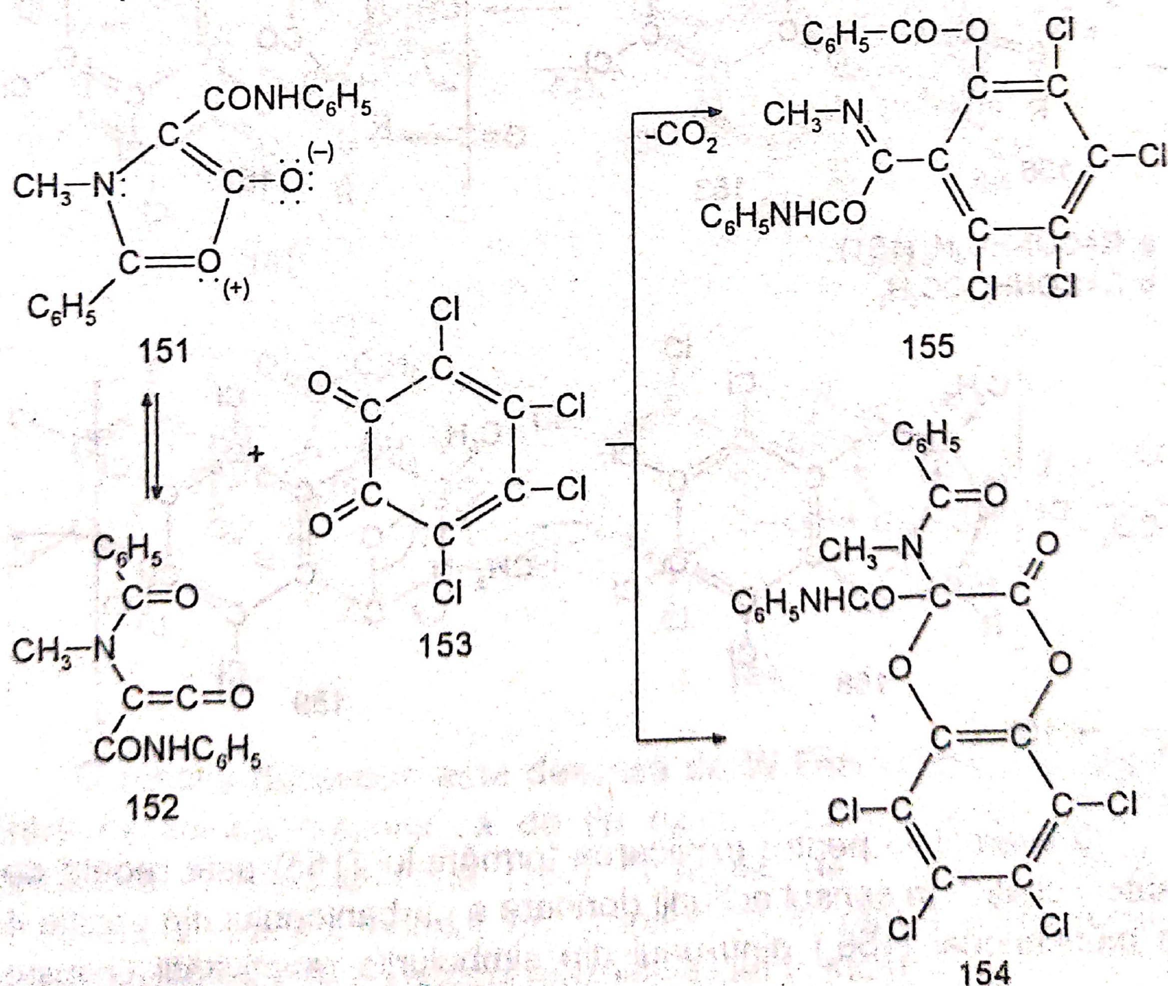
147

R.Huisgen şi şcoala sa propun pentru aceste transformări o deciclizare prealabilă a münchnonei (15) conducînd la cetena aciclică (45) aşa cum arătam la începutul acestui capitol (pag.67-69). Şi în aceste cazuri este de menţionat pierderea caracterului aromatic al sistemului mezoionic, probabil, cred autorii de la München, datorită dispariţiei sarcinilor din sistemul iniţial.

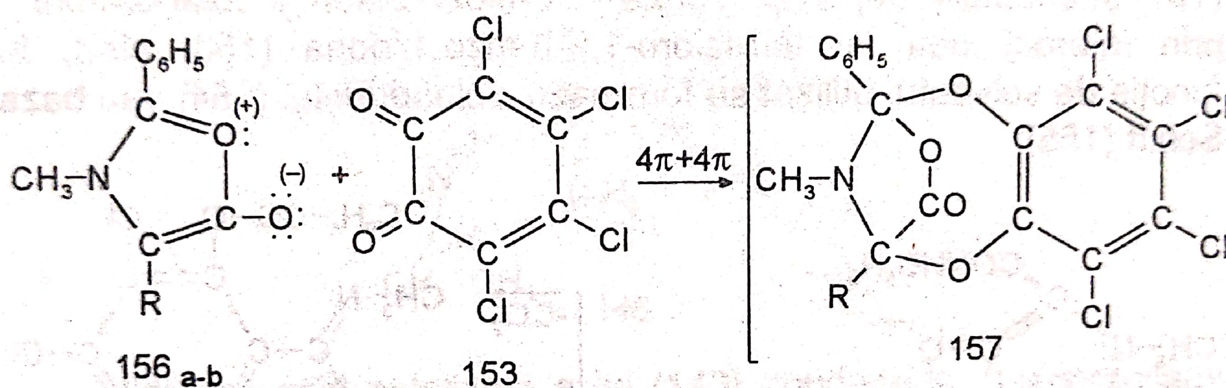
Remarcăm în această categorie de reacţii utilizarea altor heterocumulene cum ar fi izocianaţii sau izotiocianaţii[127-130] care permit prin intermediul cicloadducţilor iniţiali să se transforme în alte categorii de compuşi mezoionici aşa cum se poate constata din reacţia de mai jos:



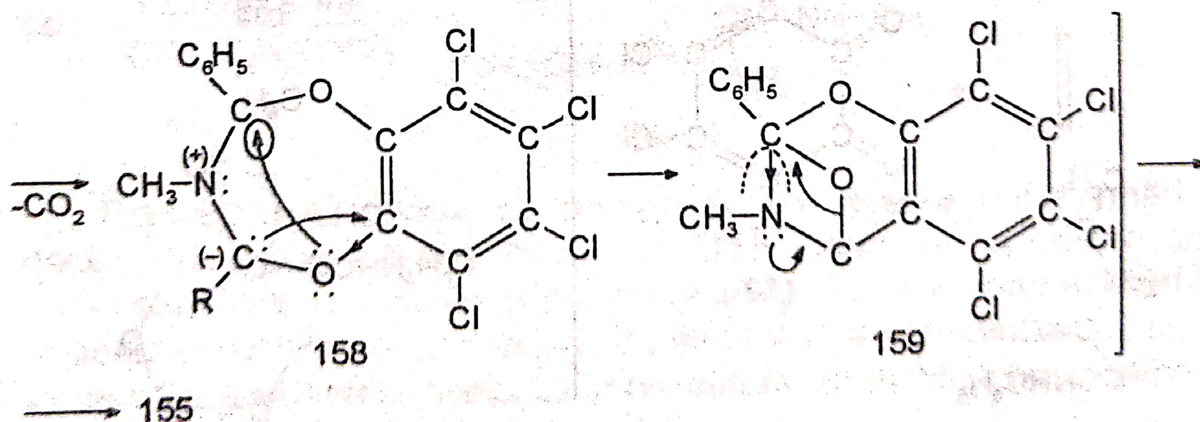
O reacţie care întăreşte ideea unui echilibru între münchnona (151) şi cetena (152) o realizează W.Friederichson şi colaboratorii[131] prin interacţiunea cu tetracloro-1,2-benzochinona (153) cînd, în funcţie de solventul utilizat se formează cicloadductul (154) sau baza Schiff (155):



Dualitatea unor reacţii care au loc a fost constatată: în acetonitril (15' la temperatura camerei) s-a obţinut doar produsul (154) în timp ce în benzen (10' la temperatura camerei) s-a obţinut un amestec de (154) în proporţie de 49% şi (155) 48%. Dacă formarea lui (154) este o cicloadiţie 2 + 2 între cetena (152) şi (153) obţinerea lui (155) se poate explica după schema de mai jos; schema este raţionalizată în sensul utilizării în cicloadiţie a celor 8 electroni ale celor 4 duble legături din structura electronică a lui (151) şi ale orto-chinonei (153), deci reacţie de tip $4\pi + 4\pi$:

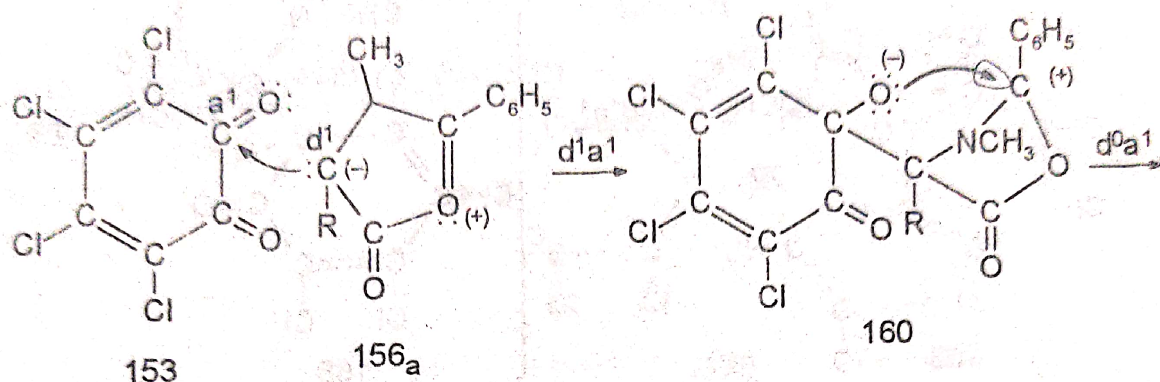


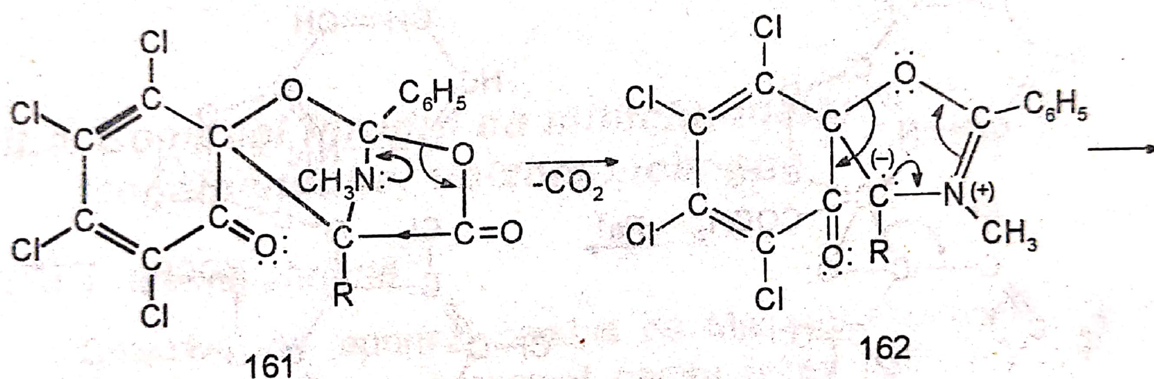
a: $R=CONHC_6H_5$ (151)
b: $R=CONHCOC_6H_5$

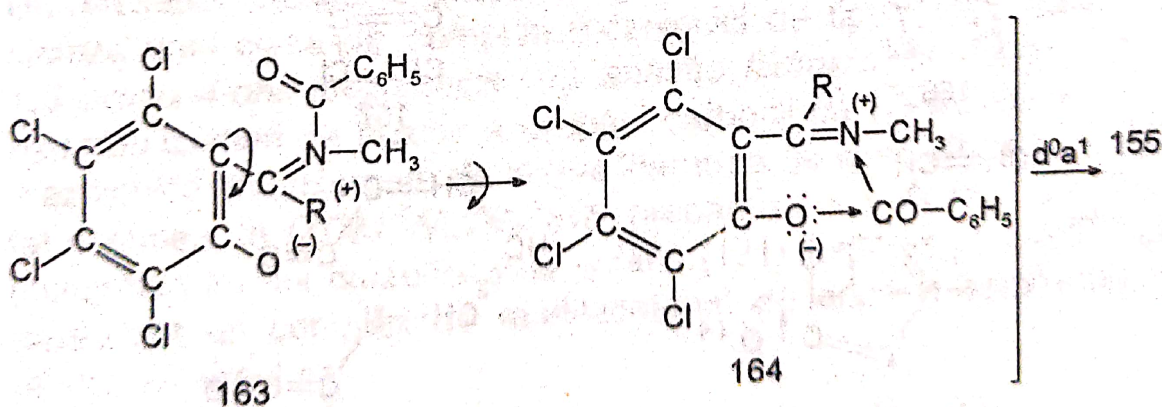


O alternativă pentru explicarea formării lui (155) este redată de autorii citaţi[131] în sensul acţiunii donoare a carbanionului din poziţia 4 a münchnonei (156_a) dintr-unul din simbolurile reactivităţii chimice

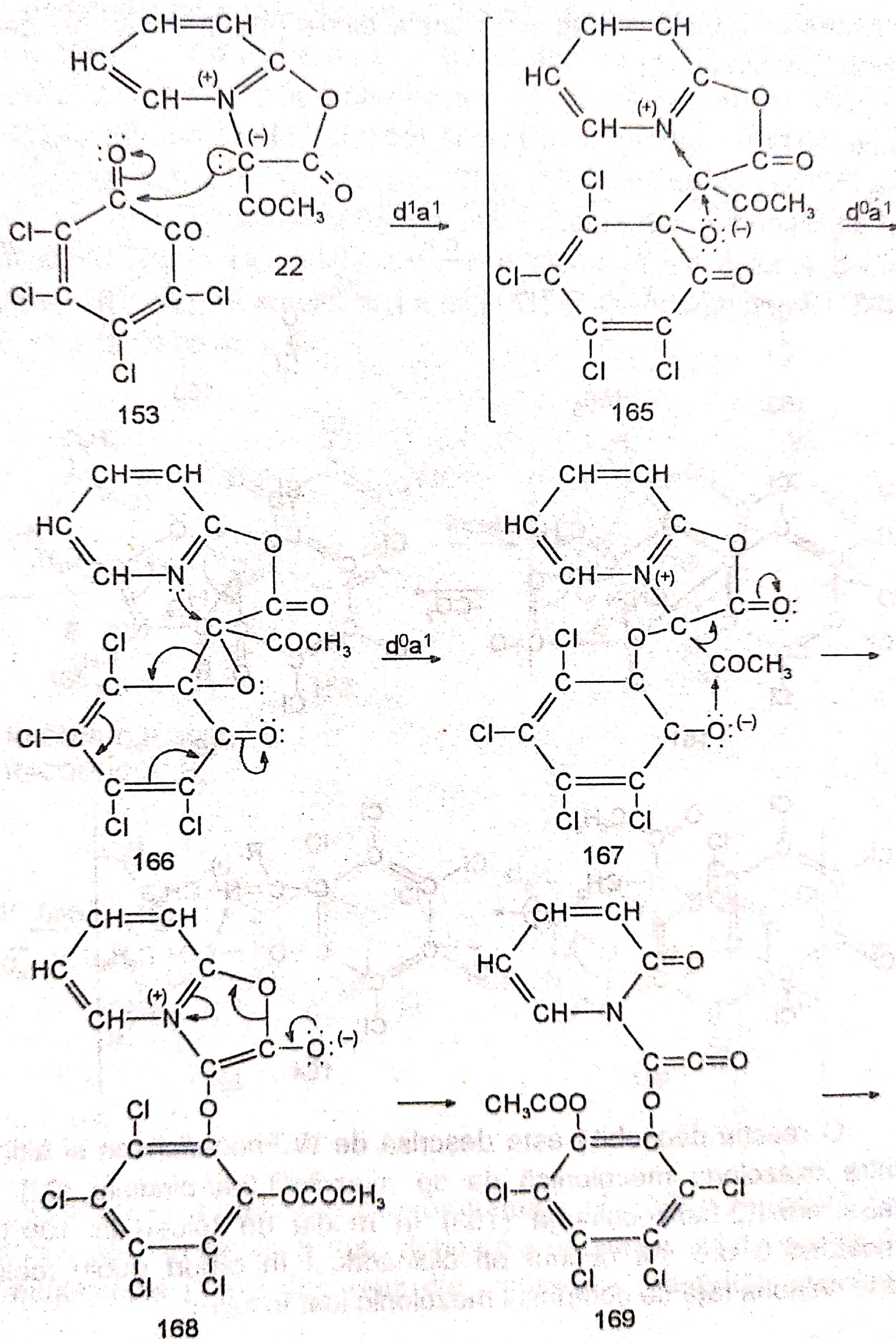
asupra carbonului acceptor al uneia dintre grupările carbonilice din orto-chinona (153):

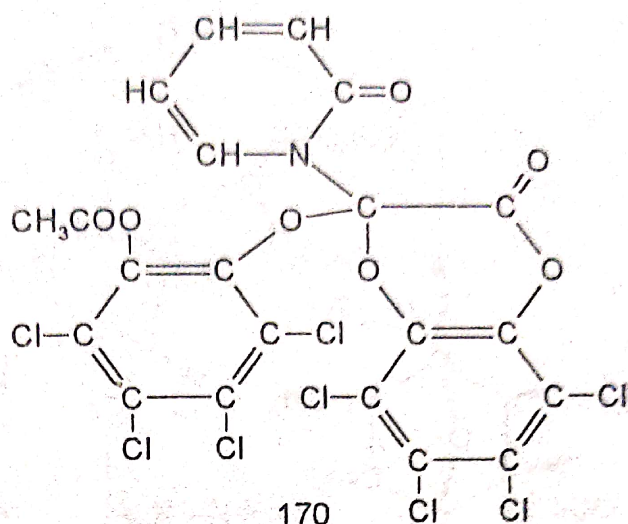






O reacție deosebită este descrisă de W.Friederichson și alții[132] între oxazolona mezoionică de tip oxazolo/3,2-a/-piridiniu (22) și tetracloro-1,2-benzochinona (153) în mediu de toluen la 100°C: încălzind 3 ore s-a obținut un cicloadduct în raport dublu molar orto-chinonă față de compusul mezoionic luat în lucru:

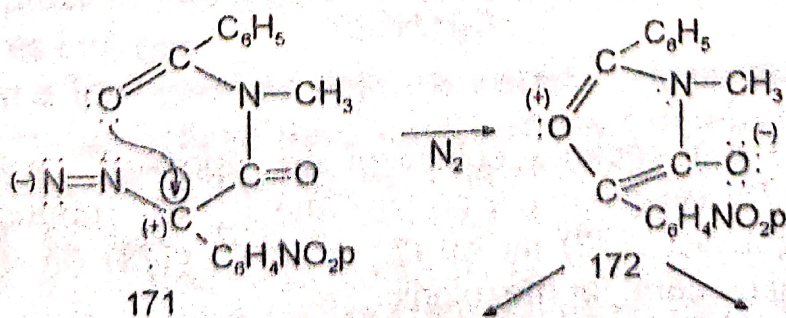

CH=CH
HC
(+)
CH—N
C
O
:O:
(–)
C
C
O
COCH₃
C
Cl–C
CO
Cl–C
C–Cl
C
Cl
153
22
d¹a¹
Cl
C
Cl–C
C=O
C=O
COCH₃
O: (–)
Cl
Cl
165
d⁰a¹
166
167
CH₃COO
C–OCOCH₃
C=C=O
C–Cl
168
169

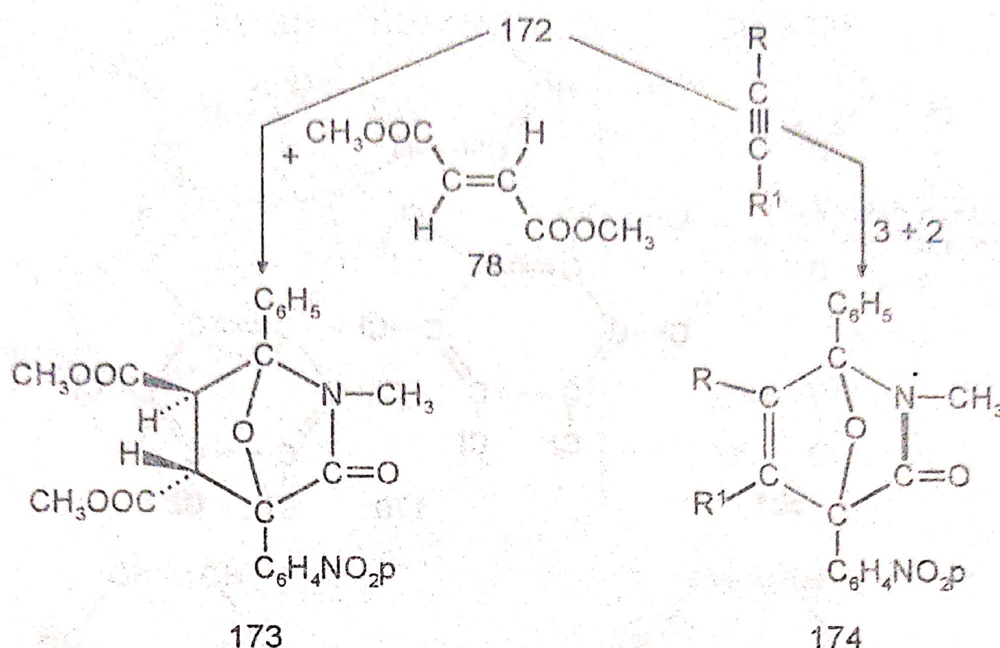


II.4. Compuşi înrudiţi cu münchnonele: izomünchnone, tioizomünchnone

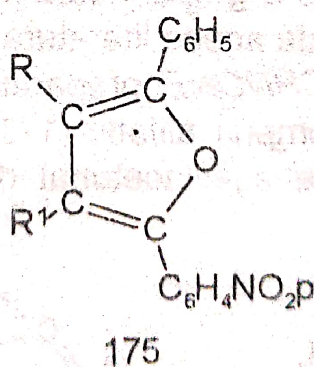
II.4.1. Izomünchnone

Colectivul de japonezi condus de Masashi Hamaguchi de la Universitatea Osaka a prezentat pentru prima dată în 1974[133-137] sinteza unei clase de compuşi mezoionici de tipul (172) care sînt *1,3-oxazol-4-one-mezoionice* sau *anhidro hidroxizi de 4-hidroxi-1,3-oxazoliu* izomeri de poziţie a grupării carbonil cu 1,3-oxazol-5-onele mezoionice (münchnone) de aceea literatura de specialitate a acceptat noţiunea de *IZOMÜNCHNONE*; prepararea s-a realizat prin descompunerea unui diazocompus alifatic (171) folosind în calitate de catalizator un complex de acetilacetonat de cupru^{2+} în benzen la refluxarea acestuia:

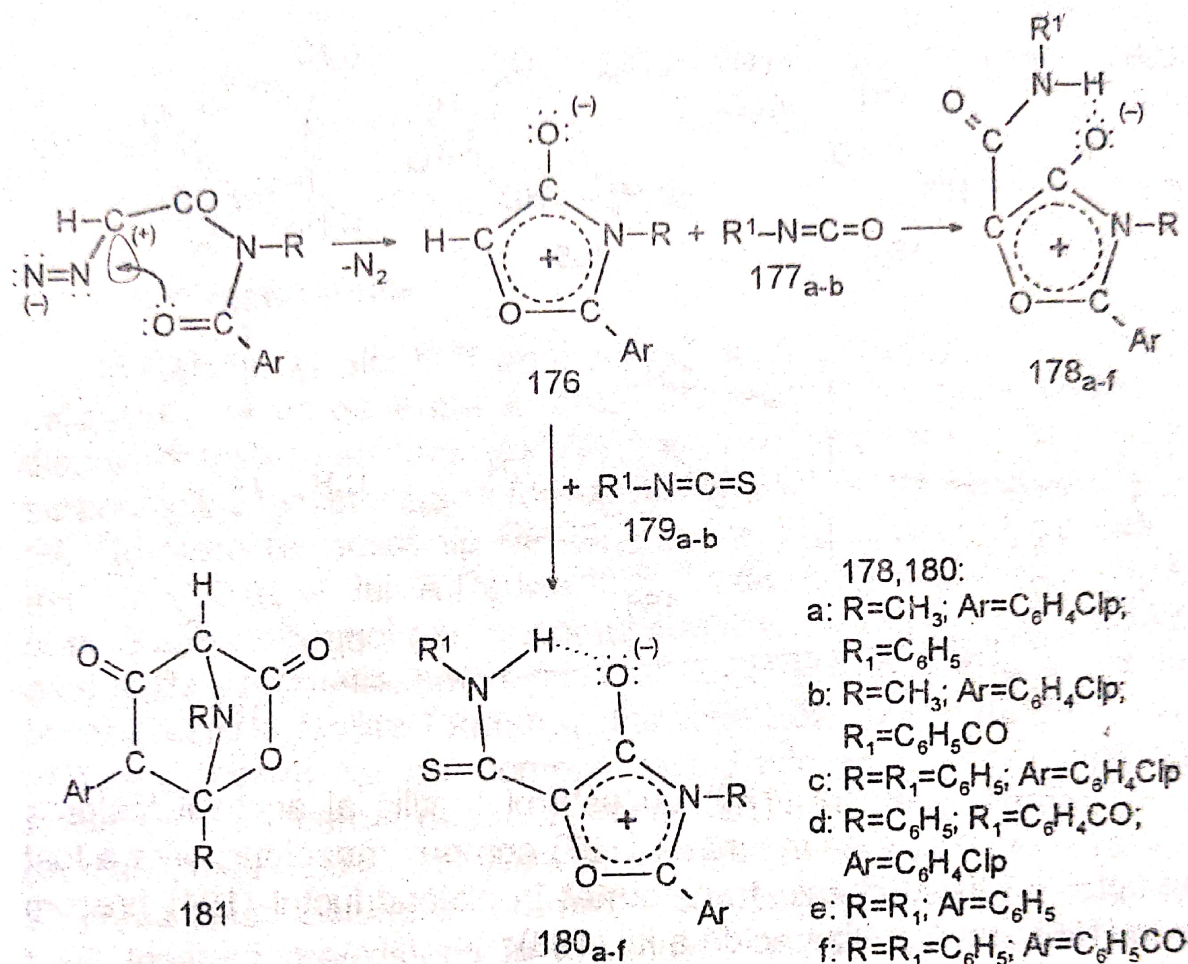




Produsul (172) s-a obţinut cu randament de 85% sub forma unor cristale roţii cu p.t.187-189°C; această izomünchnonă se comportă ca un dipol 1,3 excelent obţinîndu-se cu randament cantitativ cicloadductul (173) atunci cînd reacţia s-a realizat cu esterul dimetilic al acidului fumaric (78). Cicloadductul (174) s-a obţinut împreună cu derivatul de furan tetrasubstituit (175) prin eliminarea metilizocianatului din cicloadductul (174) ca urmare a unei cicloreversii consacrate în studiul compuşilor mezoionici:



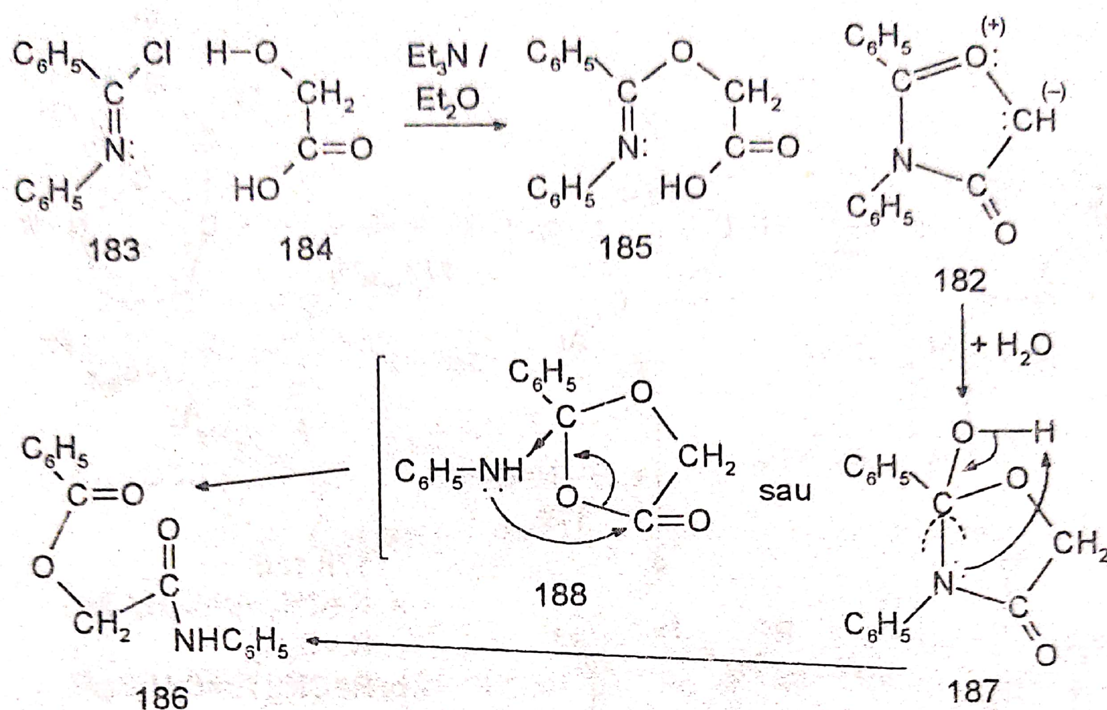
Într-o lucrare mai recentă colectivul de japonezi[137] arată că izomünchnona (176) reacţionează cu izocianaţii (177) conducînd la noi compuşi mezoionici (178) iar cu izotiocianaţii (179) dă în mod similar noi produşi cu caracter mezoionic (180):



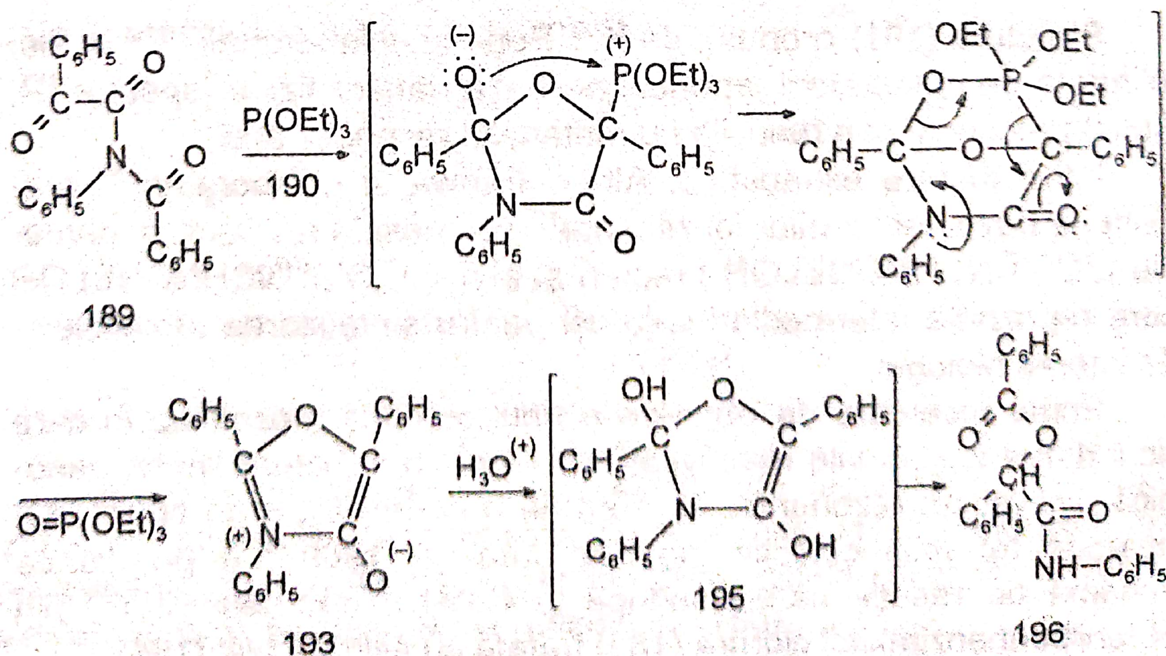
Structura (181) propusă de K.T.Potts şi colaboratorii[139-141] a fost infirmată de cercetătorii japonezi pe baza datelor fizice (spectre IR, RMN) precum şi prin reacţiile cu metanolul respectiv apa.

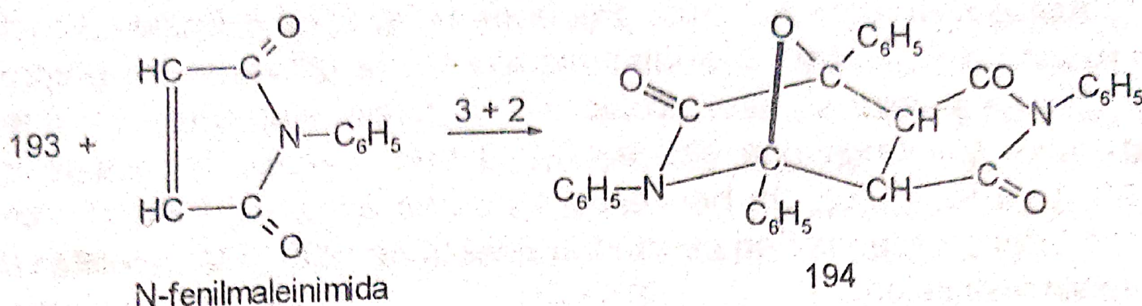
Într-o lucrare exhaustivă, Albert Padwa şi colaboratorii[143] prezintă pe baza cercetărilor lor recente[142] progresele realizate în domeniu IZOMÜNCHNONELOR precum şi al TIOIZOMÜNCHNONELOR care reprezintă intermediari valoroşi pentru sintetizarea moleculelor de interes biologic.

Prima încercare de obţinere a unui compus mezoionic în care unul dintre simbolurile reactivităţii chimice (o structură limită, canonică, fictivă, de rezonanţă, etc.) să fie o carbonililură de tipul (182) aparţine tot unui colectiv japonez care, în 1969[144] a propus ca schemă de reacţie care conduce la C-benzoiloxiacetanilida[186] din N-fenilbenbenzimidoil clorura (183) tratată cu acid glicolic (184):



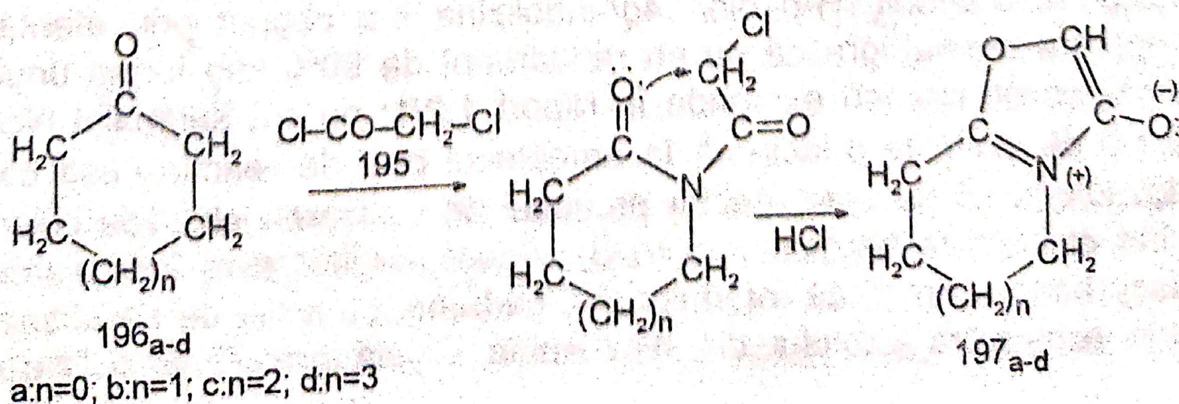
Tratarea acilmidei (189) cu esterul trietilic al acidului fosforos (190) conduce la izomünchnona (193) compus mezoionic care a fost caracterizat fizico-chimic transformat în cicloadductul (194) precum şi în (196) prin hidroliza acidă a lui (193):



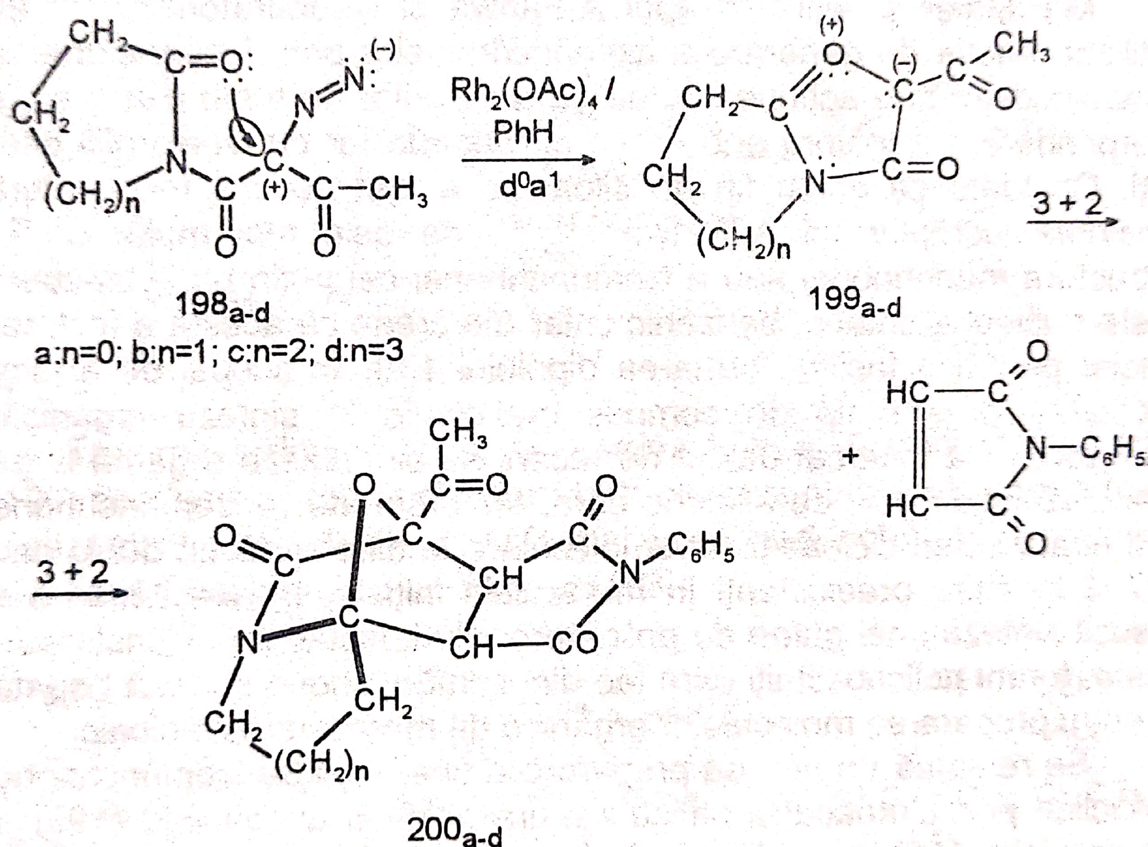


M.E.Maier şi alţii[148,149] apoi A.Padwa şi colaboratorii[150-153,142] au utilizat reacţia de generare a izomünchnonelor prin descompunerea diazoimidelor sub acţiunea catalitică a sărurilor de rodiu (Rh^{2+}) şi de surprindere a acestora sub forma cicloadducţilor cu dipolarofili diferiţi. Cu toate că acest tip de ciloadiţie a fost descris în literatură înaintea lucrărilor lui A.Padwa[143,142,153], de cele mai multe ori în structura münchnonei sau a izomünchnonei cel puţin un substituent este nucleul aromatic, benzenic chiar (se crede că acesta a fost selectat pentru a facilita formarea dipolului 1,3). În scopul de a lărgi utilitatea acestui tip de compus mezoionic în sinteza organică, A.Padwa[143] a încercat destul de recent să sintetizeze o gamă largă de diazoimide aciclice alifatice care, transformate în izomünchnone să poată suferi cicloadiţii intramoleculare la dipolarofili cu dublă sau triplă legătură preexistenţi în moleculele iniţiale. În acest mod s-a reuşit sinteza unei game de poliheterocicluri, lactame polifuncţionalizate, furani polisubstituiţi care fac din izomünchnone o sursă bogată pentru prepararea moleculelor organice de mare interes biologic.

Se remarcă un nou de preparare a unei serii de izomünchnone biciclice prin cloroacetilarea cu clorura acidului cloroacetic (195) a lactamelor (196) în studiile realizate asupra polimerizării compuşilor mezoionici de către L.J.Mathias şi colaboratorii[154-156]:

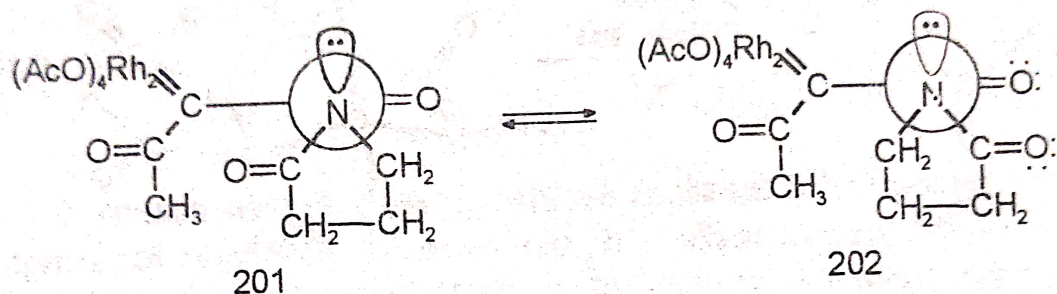


Aşa cum arătam mai sus, grupul de lucru al lui A.Padwa a fost interesat de generarea izomünchnonelor şi de utilizarea lor pentru reacţiile de sinteză ale unor alcaloizi[151]. În acest scop a realizat sinteza unor izomünchnone ciclice ($199_{a\text{-}d}$) prin tratarea diazoimidelor ($198_{a\text{-}d}$) cu $Rh_2(OAc)_4$ (în benzen la fierberea acestuia) care dau cicloadducţii corespunzători cu randamente bune ($200_{a\text{-}d}$) la tratarea cu N-fenilmaleinimida:

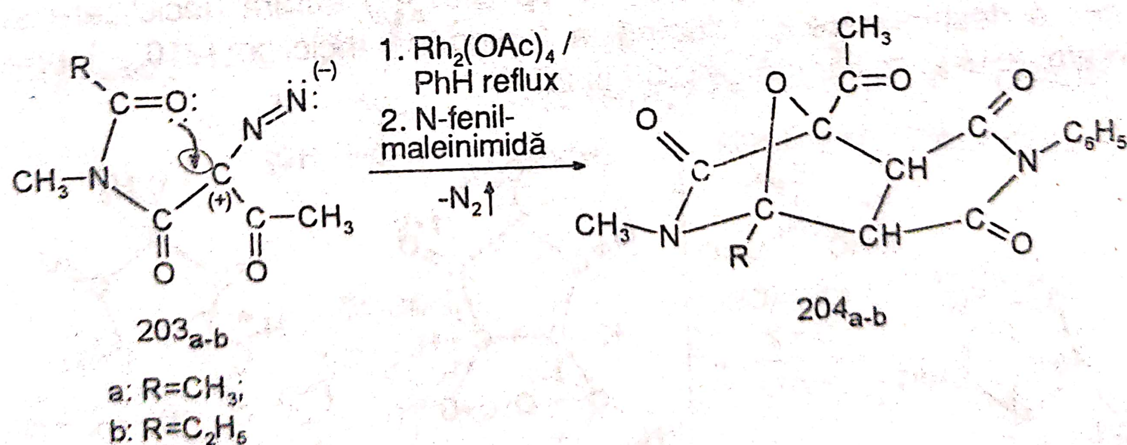


Cicloadductul (200b) 4-acetil-4,9_a-epoxi-2,3,3_a,4,5,9_b-hexahidro-1,3,5-trioxo-2-fenil-1H-pirolo/3,4g/-indolizina s-a obţinut prin atentă separare cromatografică cu un randament de 90% sub forma unui amestec de izomeri exo/endo în raport 1,2/1; nu s-a semnalat nici urmă de ciclu de β-lactamă în amestecul brut de reacţie ceea ce dovedeşte că nu este afectat procesul de ciclizare-cicloadiţie chiar cînd ciclul este heptaatomic (n=3). Acest rezultat este încurajator căci demonstrează că intermediarul carbenei cu rodiu ce se obţine prin eliminarea azotului din diazoimida iniţială preferă o ciclizare

intramoleculară prin atacul donor al unei perechi de electroni a grupării carbonilice lactamice asupra carbenei acceptoare de electroni formînd izomünchnona propusă (199) la concurență cu inerția la nivelul unei legături C-H așa cum ar fi de așteptat în cazul carbenelor. Explicația propusă de A.Padwa constă în preferința formării unui conformer (201) în care este evitată repulsia dintre două grupări amidice (cum ar fi în 201) față de (202):

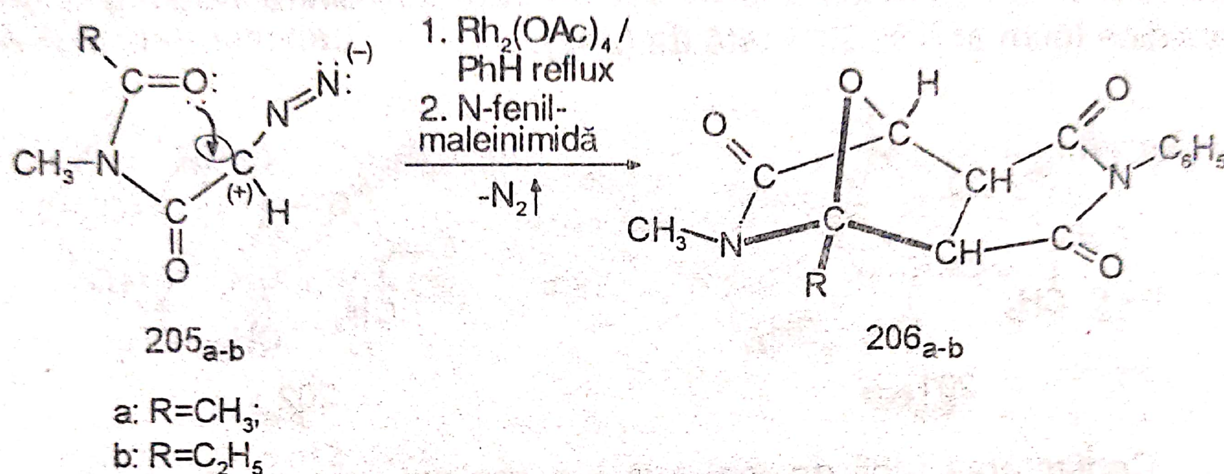


Confirmarea ideii de mai sus s-a realizat prin conducerea reacțiilor tandem de ciclizare-cicloadiție cu imidele aciclice ($203_{a\text{-}b}$) care de asemenea reacționează cu N-fenilmaleinimida conducînd cu randamente bune (76% respectiv 65%) la cicloaducții ($204_{a\text{-}b}$) fără a se observa obținerea vreunui produs de inserție C-H în substituientul N-metilic:

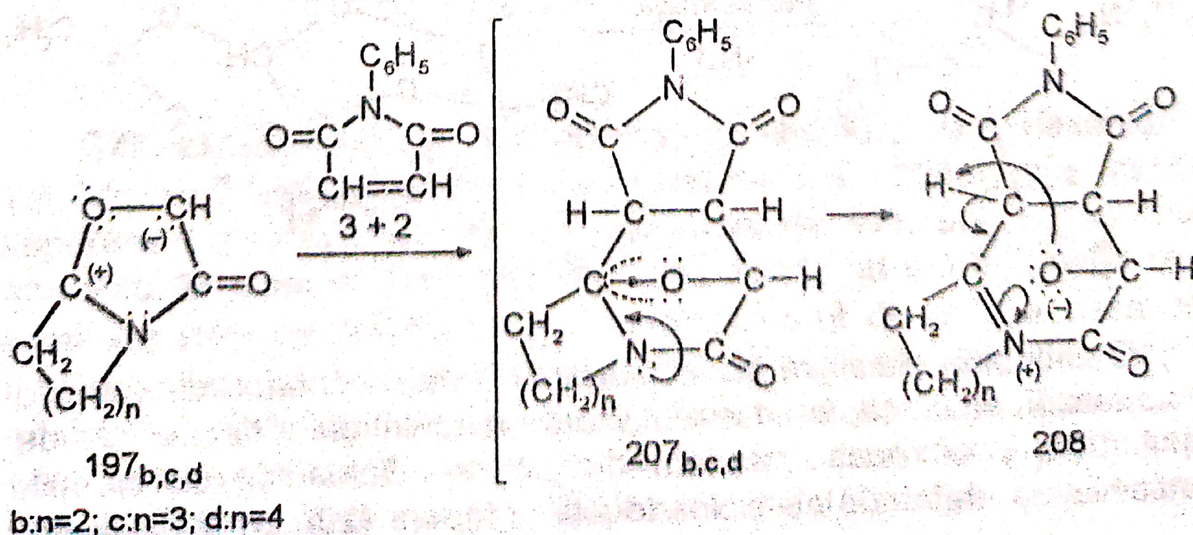


O influență decisivă în diminuarea randamentelor din reacția discutată în acest capitol o are utilizarea diazoimidelor deacetilate de tipul ($205_{a\text{-}b}$) în reacția tandem de ciclizare-cicloadiție cu N-fenilmaleinimida obținîndu-se cicloadducții așteptați ($206_{a\text{-}b}$); o explicație

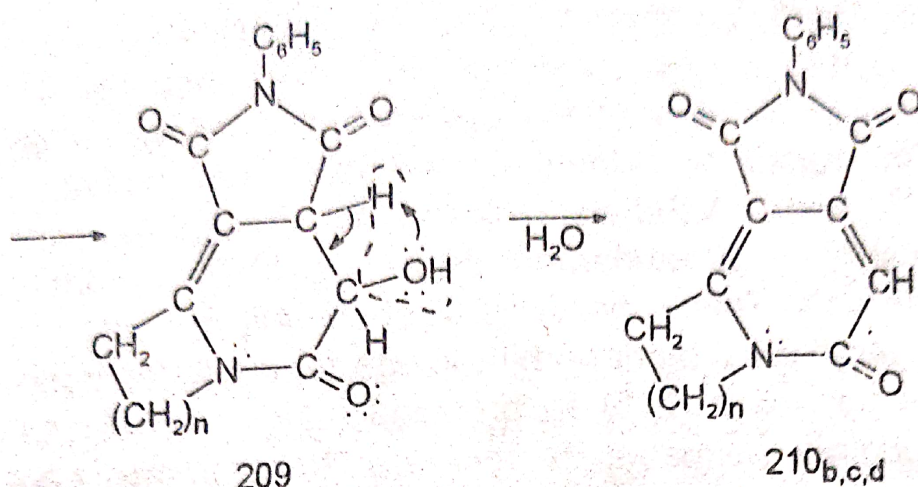
poate fi lipsa unei concurențe în formarea conformerilor de tipul (201 și 202) ca și scăderea caracterului acceptor (electrofil) al intermediarului carbenic stabilizat de rodiu atunci cînd atomul de carbon care posedă azotul are un atom de hidrogen comparativ cu cel care posedă gruparea acetil:



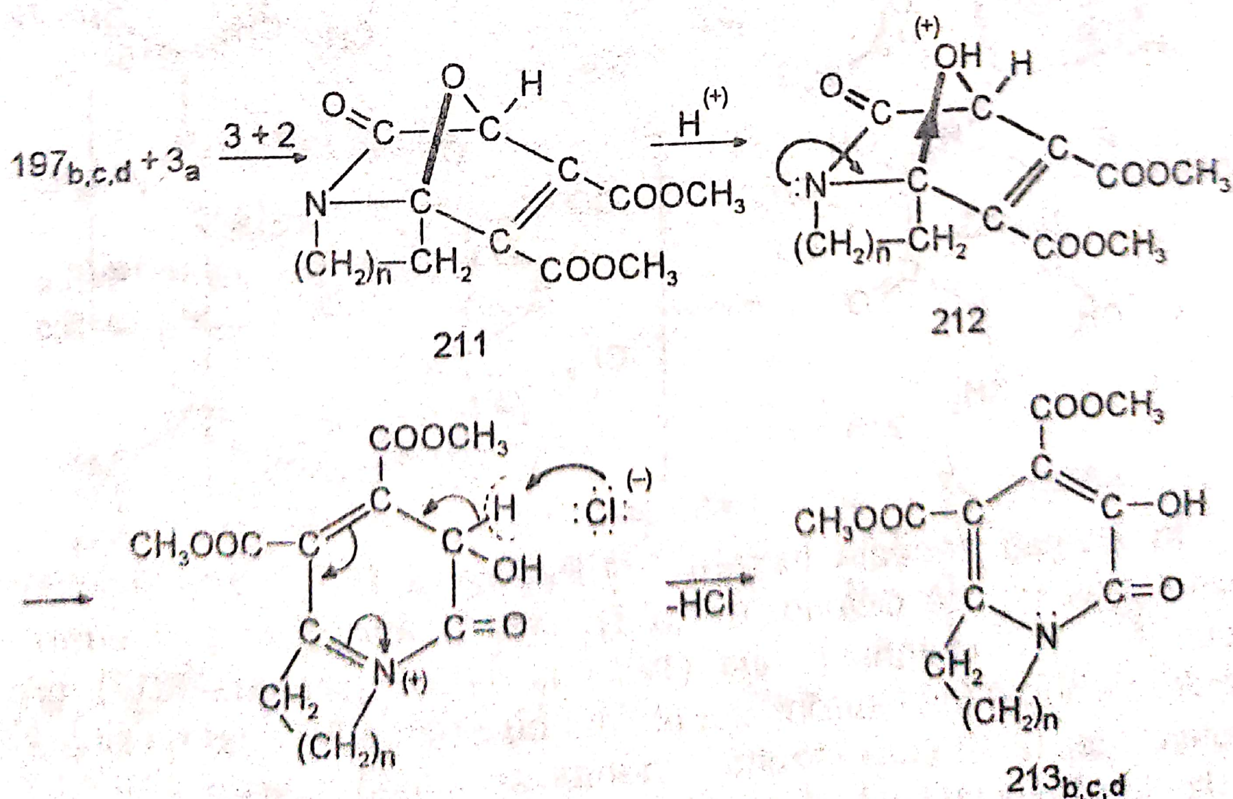
L.J.Mathias și D.R.Moore[156] au reușit să prepare o serie de 2-piridone ($210_{b,c,d}$) printr-o reacție de deshidratare a unui cicloadduct rezultat prin reacția dintre izomünchnonele biciclice ($197_{b,c,d}$) și același puternic dipolarofil cu dublă legătură homoatomică-N-fenilmaleinimida; cicloadductul de tip ($207_{b,c,d}$) suferă deciclizare și apoi o deshidratare conducînd la 2-piridone triciclice ($210_{b,c,d}$) prin intermediul speciilor ionice (208 și 209):



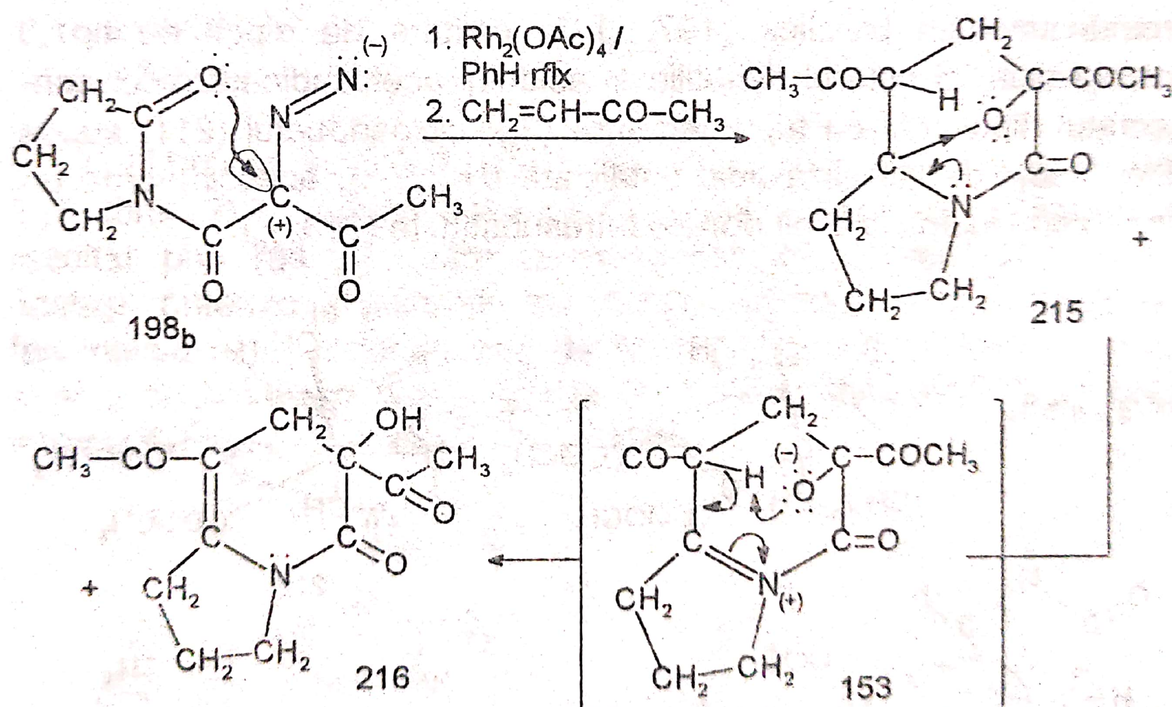




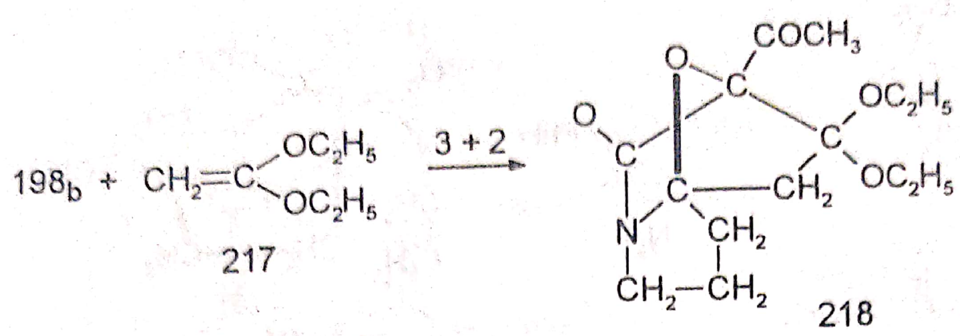
O reacție asemănătoare, care se realizează de asemenea prin intermediul unor ioni de aciliminiu, o realizează aceiași autori cu izomünchnonele biciclice ($197_{b,c,d}$) în calitate de dipoli de tip1,3 (carbonililuri) și esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic, consacratul dipolarofil cu triplă legătură (3_a); cicloadductul (211) supus unei reacții de hidroliză acid catalizată (HCl dil.), acesta pierde un proton conducînd la 2-piridonele tetrasubstituite ($213_{b,c,d}$):



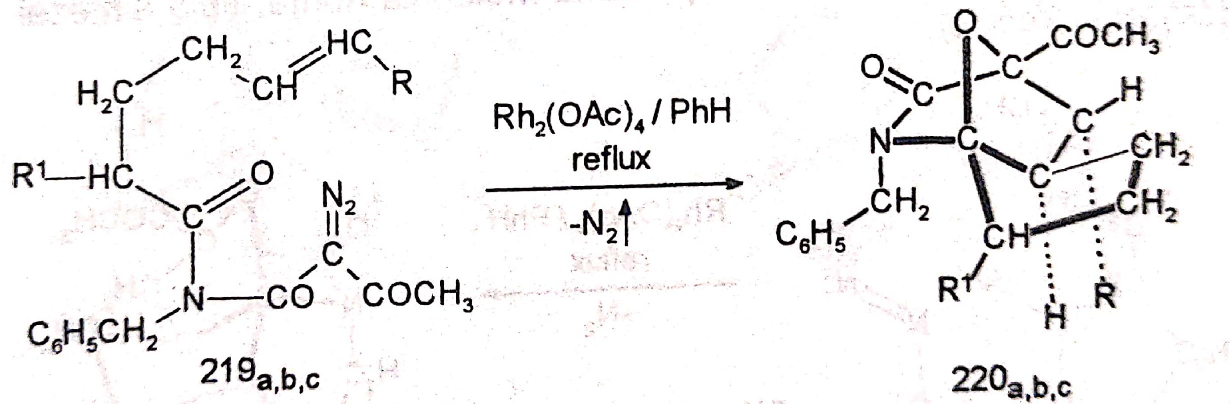
Dipolarofili nesimetrici cu dublă legătură homoatomică cum ar fi metil-vinil cetona (214) suferă cu izomünchnonele generate din diazoderivați C-acetilați de tipul (198_b) prin descompunerea catalizată de sărurile Rh^{2+} reacții de cicloadiție 1,3-dipolară de accentuată regioselectivitate[153]. Astfel A.Padwa izolează din reacția mai sus amintită doi produși (215) cu randament de 27% și (216) cu randament mai mare, de 44%. Regioselectivitatea observată în acest caz corespunde considerațiunilor teoriei orbitalilor de frontieră, iar transformarea lactamei policiclice (215) în produsul majoritar (216) s-a realizat prin prelungirea perioadei de încălzire, transformare care poate fi de asemenea raționalizată prin desfacerea punții eterice asistată de perechea de electroni a azotului ca și în cazurile discutate anterior:

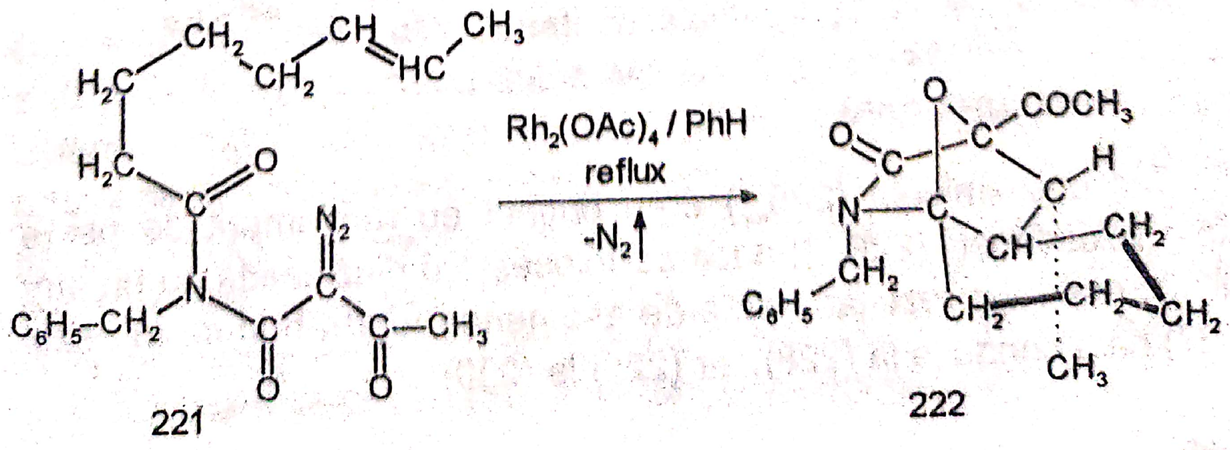


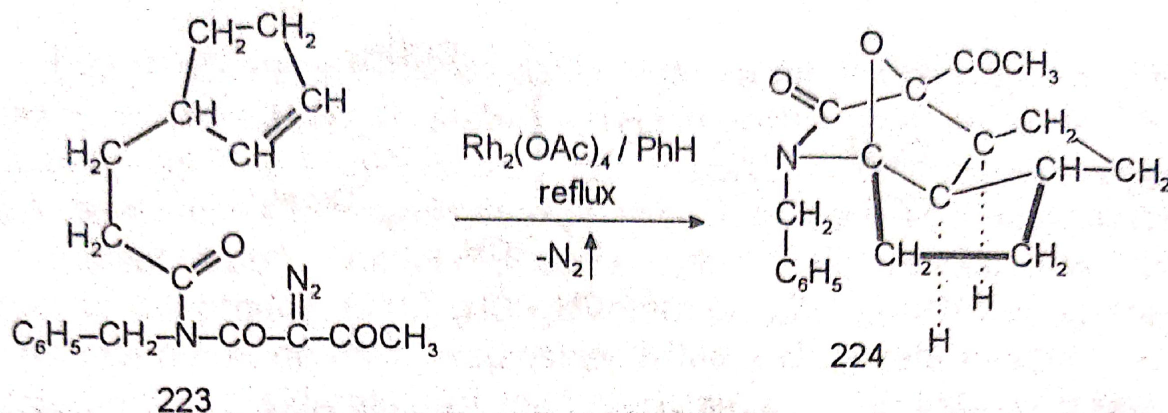
În aceeași recentă lucrare[153] A.Padwa și D.L.Herzog descriu primul exemplu de cicloadiție 1,3-dipolară bimoleculară și intermoleculară dintre izomünchnona (198_b) și 1,1-dietoxietena (217) un dipolarofil bogat în electroni; s-a obținut cu acest prilej doar un singur regioizomer (218) care rezultă prin interreacțiunea orbitalului HOMO al dipolarofilului cu cel LUMO al izomünchnonei:



M.E.Maier şi K.Everts[148] şi apoi grupul lui A.Padwa[152] au arătat un exemplu valoros pentru obţinerea într-o singură fază a compuşilor policiclici care constă într-o cicloadiţie 1,3-dipolară a unei izomünchnone care conţine în moleculă şi o alchenă neactivată; astfel izomünchnonele rezultate prin descompunerea catalizată de tetra-acetatul de dirodiu a diazoimidelor aciclice ($219_{a,b,c}$), (221) şi (223) conduc la cicloadducţii corespunzători ($220_{a,b,c}$), (222) respectiv (224) într-o reacţie stereospecifică:

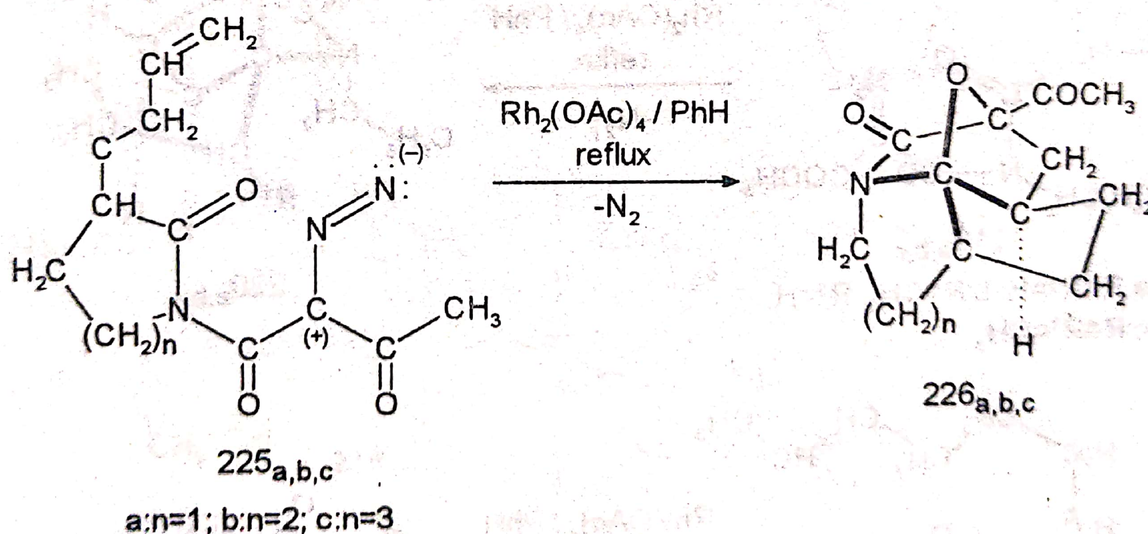




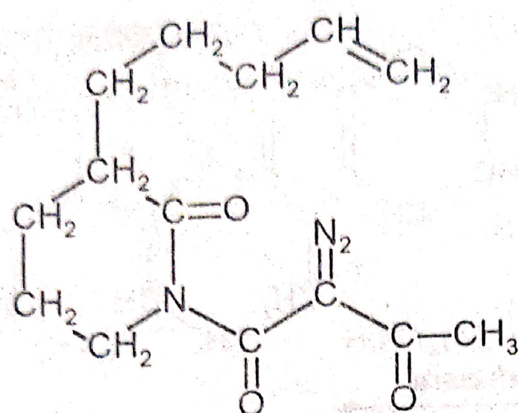


Stereochimia cicloadductului (224) a fost determinată prin roentgenografie; aceasta confirmă ideea că adiţia olefinei are loc în poziţia *endo* faţă de dipolul izomünchnonei; şi în acest caz randamentele au fost mai mici cînd s-au folosit compuşi deacetilaţi la carbonul carbenic.

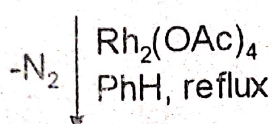
Strategia de mai înainte s-a folosit pentru extinderea complexităţii poliheterociclului care reprezintă molecula dorită, ţinta sintezei (*target molecule*):

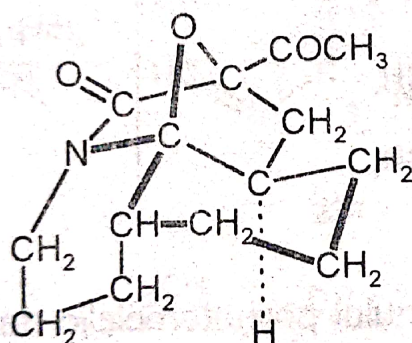


Din diazoimidele ($225_{a\text{-}c}$) s-au obţinut cu randament de peste 80% cicloadducţii ($226_{a\text{-}c}$); dacă se foloseşte o diazoimidă cu un lanţ alifatic mai lung rezultatul este de asemenea foarte bun ca în cazul (227) care conduce la (228), iar (229) la (230):

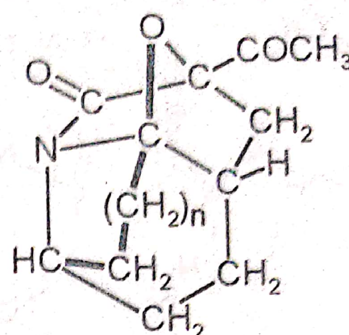


227

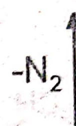


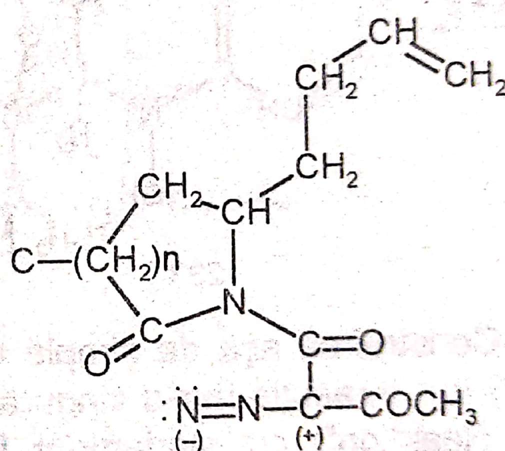


228



$230_{a,b}$

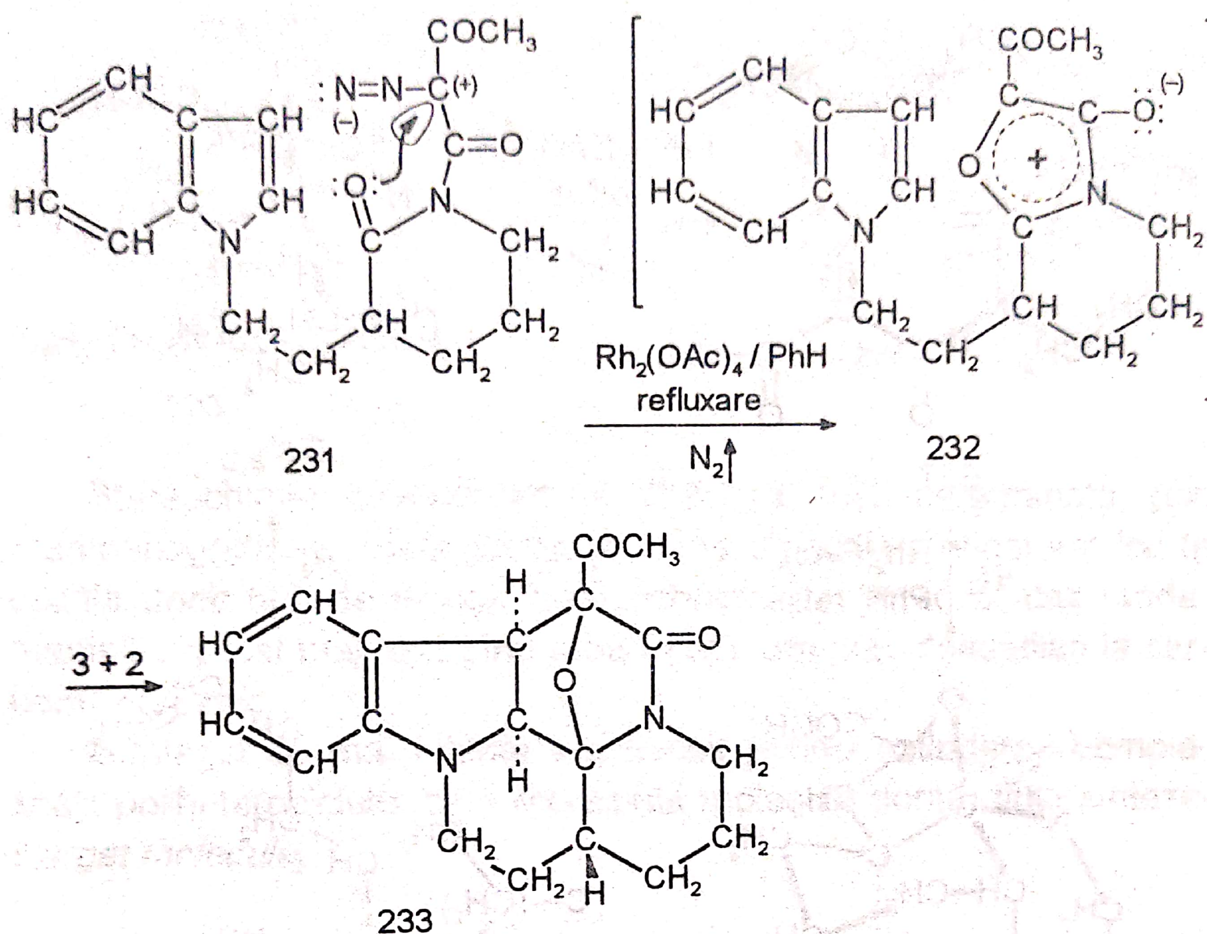




$229_{a,b}$

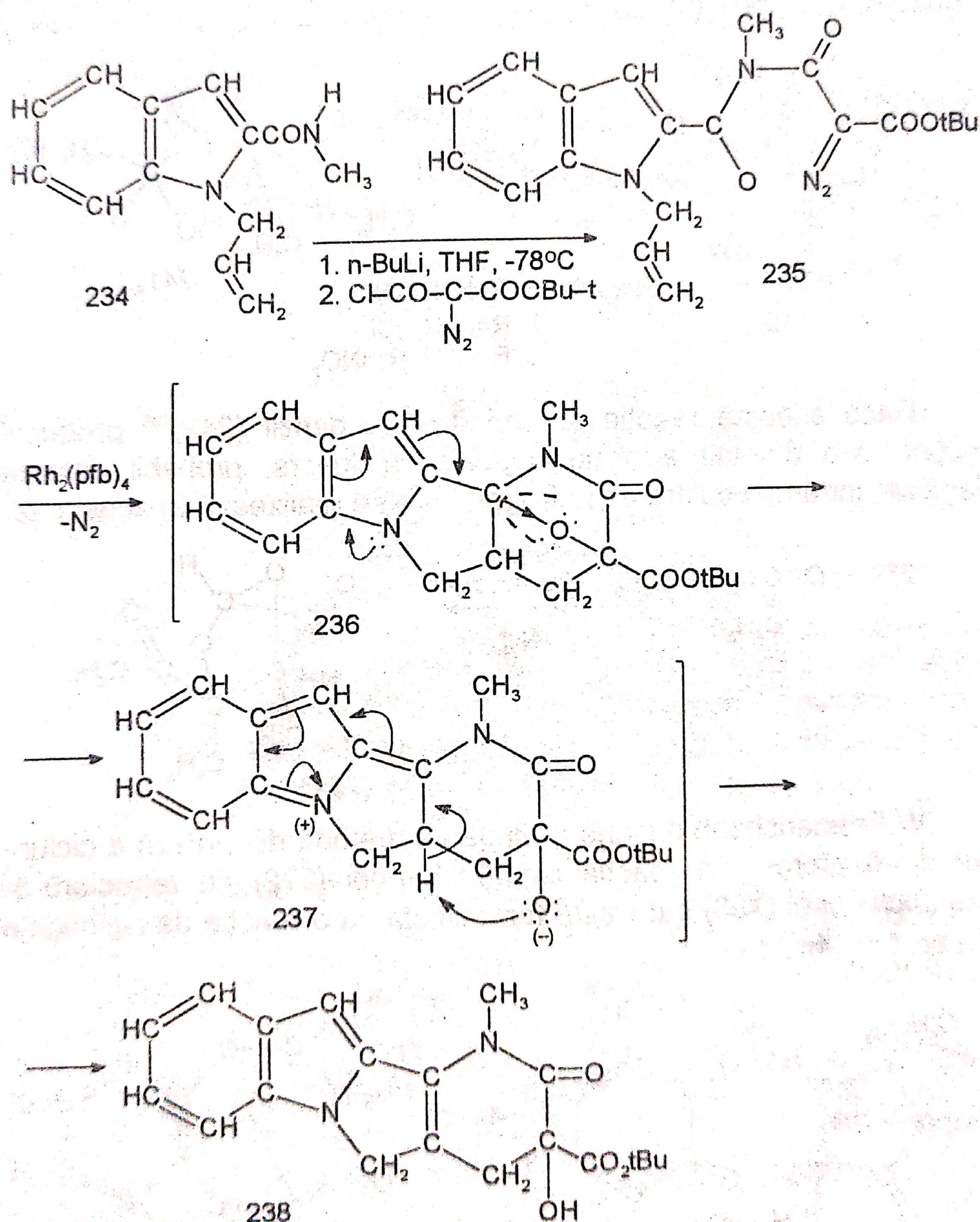
a:n=1; b:n=2

Datorită tendinţei izomünchnonelor de a participa la reacţii de cicloadiţie cu dipolarofili bogaţi în electroni şi avînd în vedere că sistemele în care legătura dublă alchenică este încorporată în cicluri heteroaromatice cum ar fi furanul, tiofenul sau benzopirolii (indolii) grupul de cercetare condus de profesorul A.Padwa a reuşit să obţină un singur diastereoizomer prin tandemul de reacţii de descompunere a diazoimidei (230) cu formarea izomünchnonei (231) şi cicloadiţia intramoleculară de tip 1,3-dipolar cu dipolarofilul cu dubiă legătură C=C din ciclul indolic; se obţine astfel cicloadductul (233):



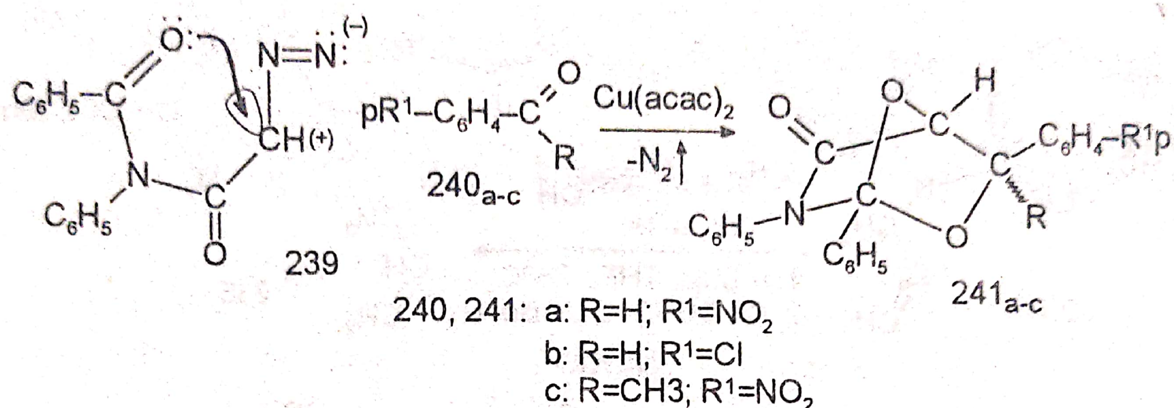
Construirea aşa de simplă a sistemului poliheterociclic de tipul (233) într-o reacţie într-o singură etapă („one-pot reaction" sau „Ein-topf Reaktion") cu randament foarte bun, demonstrează clar potenţialul strategic al cicloadiţiei intramoleculare de tip 1,3-dipolar pentru sinteza produşilor naturali: în acest sens merită să reamintim eforturile colectivului condus de A.Padwa de a descoperi noi metode de preparare a diazoimidelor în condiţii blînde; reamintim că acestea constituie materia primă pentru strategia folosită în sintezele de mai sus: prin utilizarea esterilor alchilici al 2-diazomalonilclorurii (234) în condiţii foarte blînde la -78°C în THF sub acţiunea n-BuLi s-a preparat cu randament de 73% diazoimida (235) printr-o reacţie care reprezintă primul exemplu din literatura sintezei organice de obţinere directă a unei diazoimide dintr-o amidă prin folosirea unui agent de diazoacilare. Secvenţa reacţiilor *tandem* (în cuplu) de ciclizare-cicloadiţie s-a realizat la temperatura camerei în benzen sub acţiunea perfluorobutiratului de rodiu^{2+} $Rh_2(pfb)_4$ cînd, cicloadductul iniţial

(236) prin intermediul compusului (237) conduce cu randament de 90% la produsul final (238):

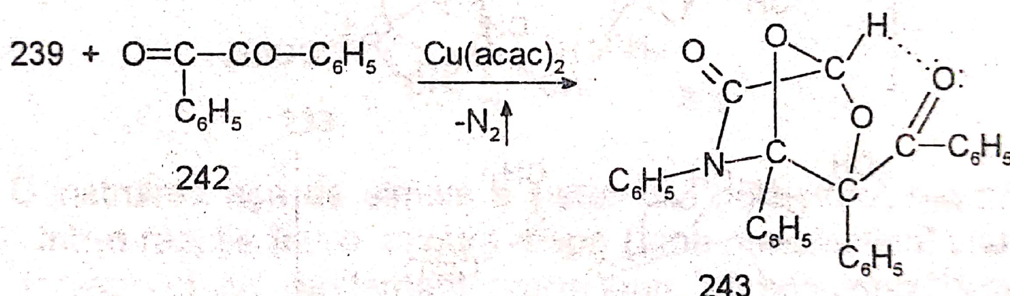


O reacție studiată în cazul izomünchnonelor generate „in situ" o constituie realizarea generării acestora prin descompunerea

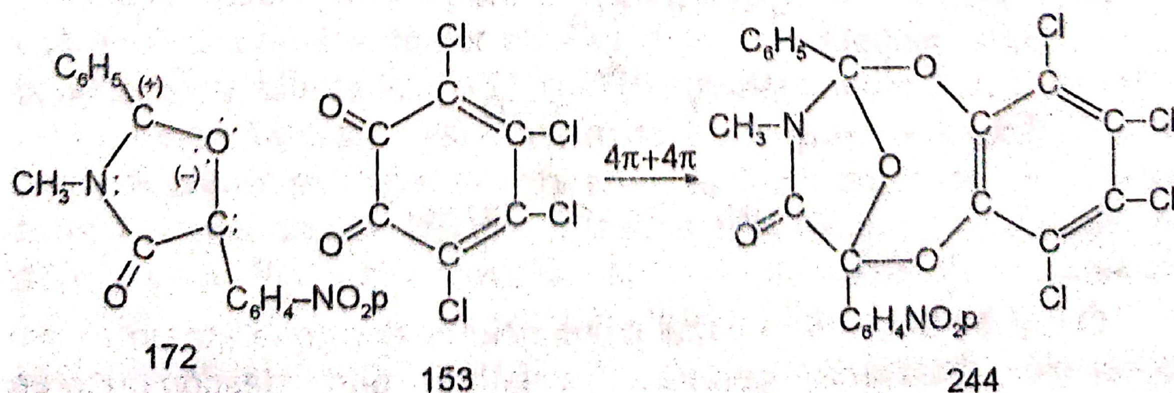
diazoimidelor în prezenţa unor compuşi carbonilici obţinîndu-se cicloadducţii ($241_{a\text{-}c}$) cînd reacţia s-a realizat sub acţiunea acetilacetonatului de cupru divalent:



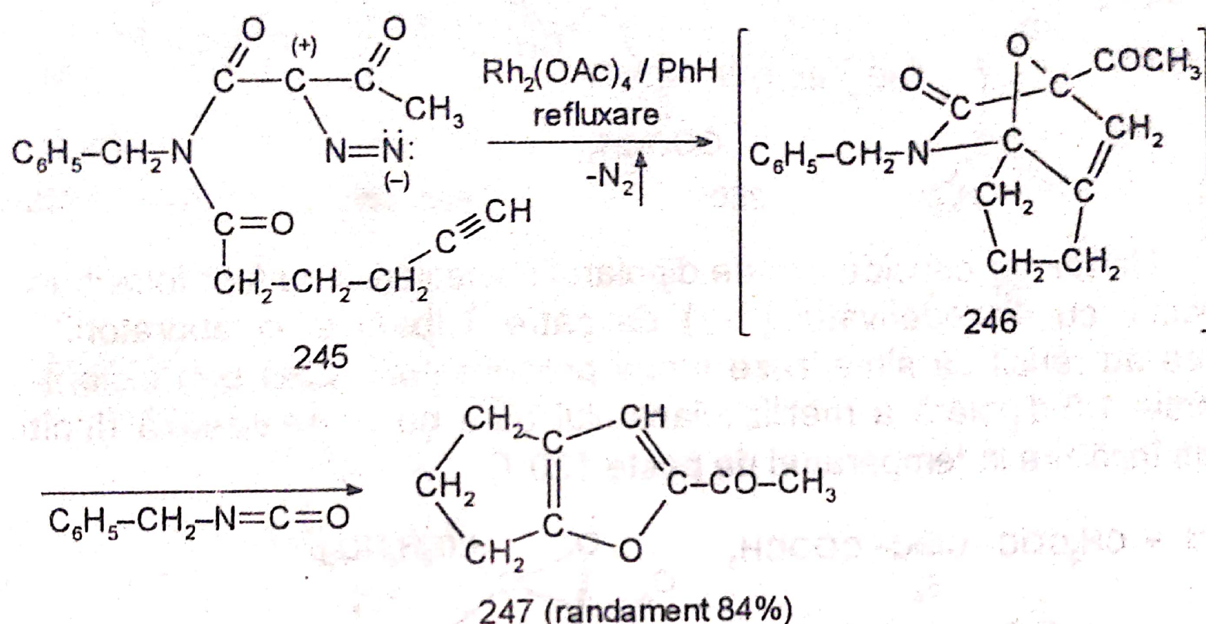
Dacă această reacţie s-a condus cu benzil (242)[135] produsul obţinut s-a dovedit a fi un regioizomer invers, probabil datorită legăturii intramoleculare de hidrogen care se realizează în acest caz:



W.Friederichsen descrie o elegantă metodă de sinteză a ciclurilor de 8 atomi prin reacţia izomünchnonei (172) cu tetracloro-o-benzochinonei (153) care este formalizată ca o reacţie de cicloadiţie de tip $4\pi + 4\pi$[131]:

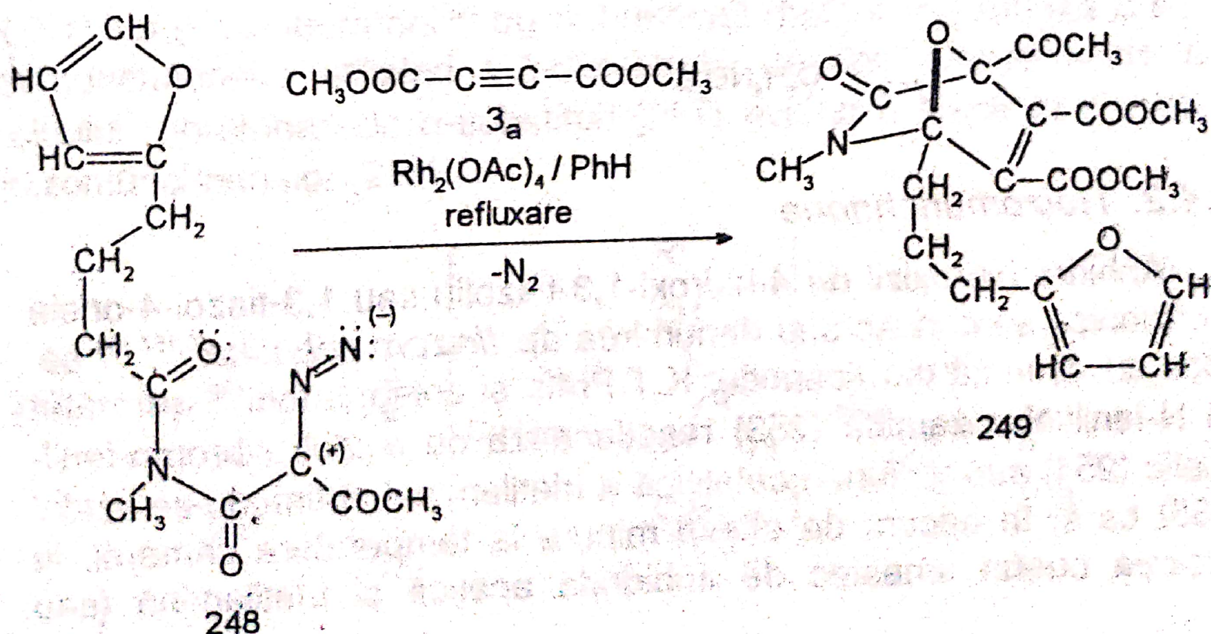


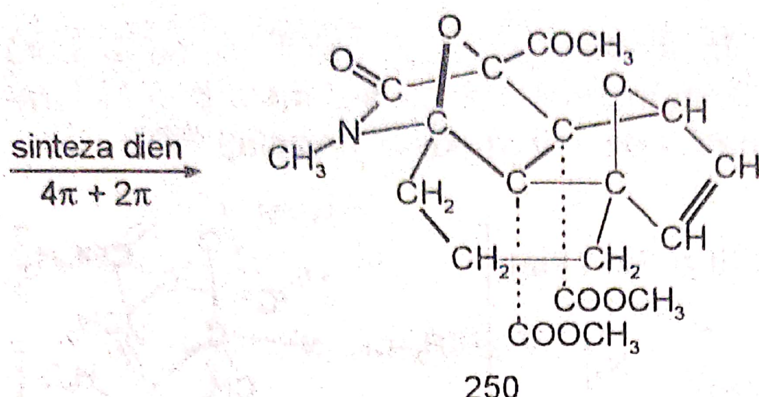
De interes deosebit în sinteza furanilor policiclici se bucură cicloadiţie 1,3-dipolară a izomünchnonelor cu alchinele prin cicloreversia alchil sau arilizocianaţilor din intermediarii neizolaţi[148,151]:



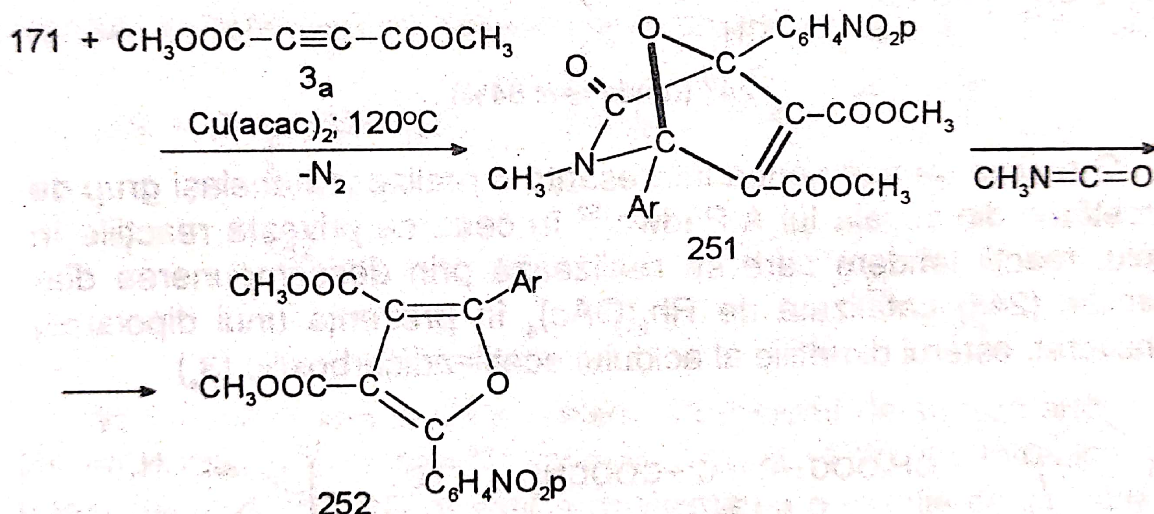
247 (randament 84%)

O reacţie de asemenea interesantă o realizează acelaşi grup de cercetători din şcoala lui A.Padwa[152] în ceea ce priveşte reacţiile în cuplu, reacţii tandem care se realizează prin descompunerea diazoimidei (248) catalizată de Rh$_2$(OAc)$_4$ în prezenţa unui dipolarofil consacrat, esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a):





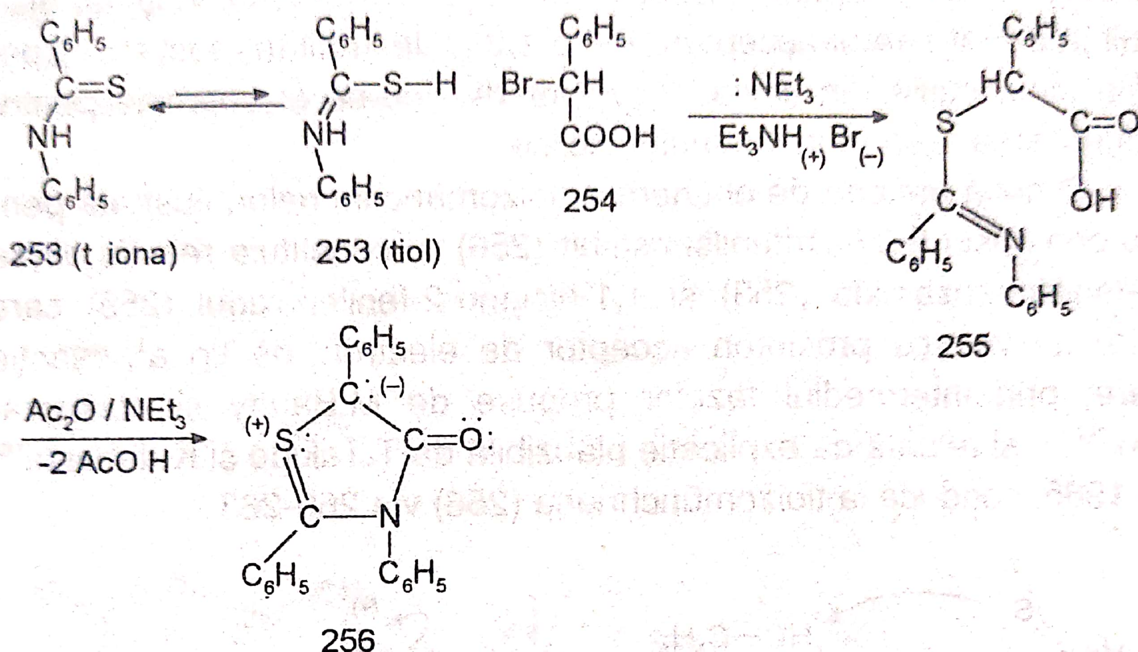
Un număr considerabil de dipolarofili acetilenici au fost folosiţi în reacţie cu diazoderivatul (171) de către T.Ibata şi colaboratorii[134] care au reuşit să sintetizeze furani polisubstituiţi (252) prin cicloreversia 1,3-dipolară a metilizocianatului care nu se realizează decît prin încălzire la temperaturi de peste 120°C:



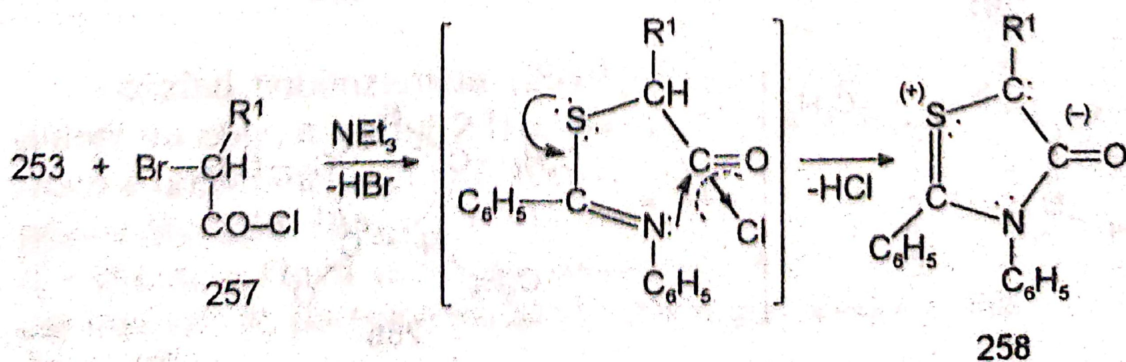
II.4.2. Tioizomünchnone

Anhidro hidroxizii de 4-hidroxi-1,3-tiazoliu sau 1,3-tiazol-4-onele mezoionice se cunosc sub denumirea de *tioizom nchnone*[10,157,158] se obţin cu uşurinţă din tioamide: K.T.Potts şi colaboratorii[159] au arătat că N-feniltiobenzamida (253) reacţionează cu acidul α-bromo-fenil-acetic (254) sub acţiunea catalitică a trietilaminei obţinîndu-se acidul (255) care, în decurs de cîteva minute la temperatura camerei, la tratarea cu un amestec de anhidridă acetică şi trietilamină (sau

N,N'-diciclohexilcarbodiimidă DCCD) printr-un proces de heterociclo-condensare, conduce la tioizomünchnona (256):

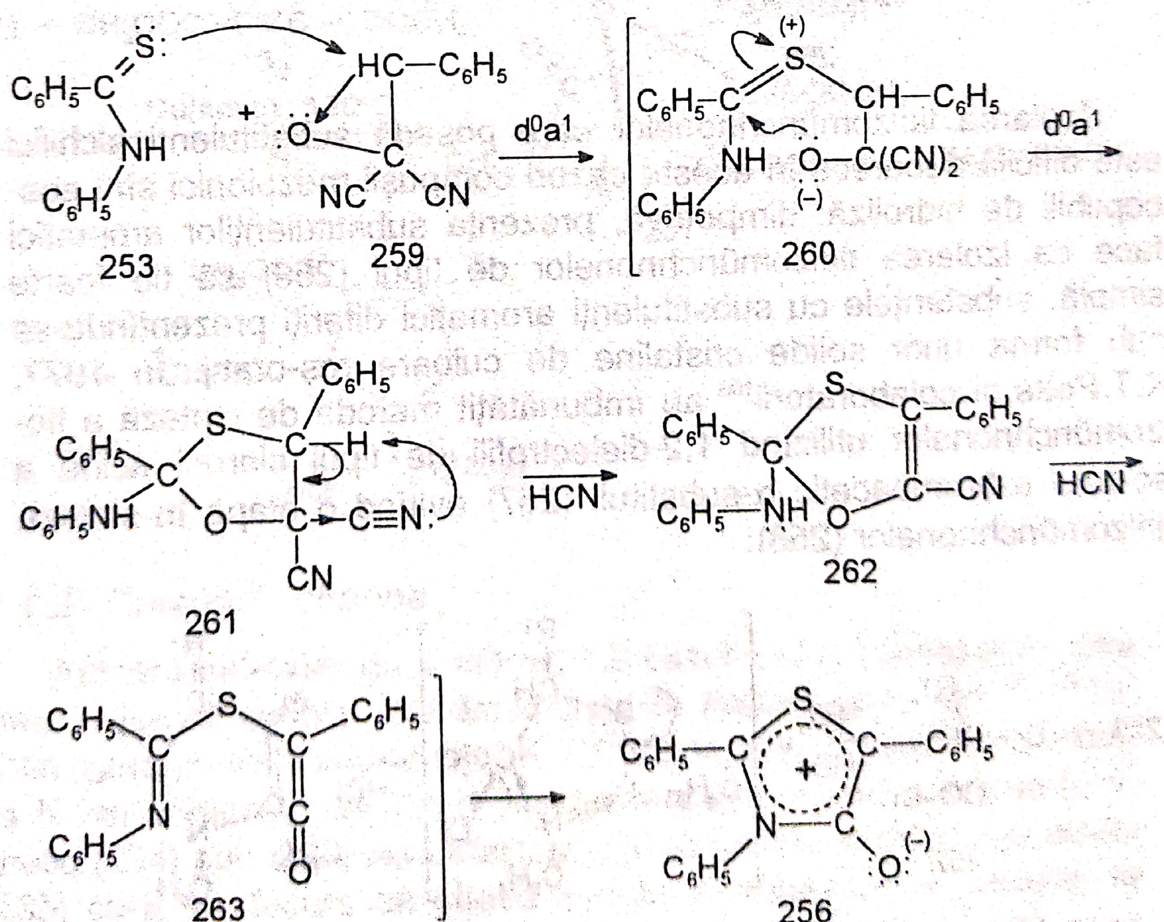


Izolarea tioizomünchnonelor care posedă substituienți alchilici este dificilă deoarece în aceste cazuri compușii mezoionici sînt susceptibili de hidroliză; dimpotrivă, prezența substituienților aromatici face ca izolarea tioizomünchnonelor de tipul (256) să fie foarte simplă, substanțele cu substituienți aromatici diferiți prezentîndu-se sub forma unor solide cristaline de culoare roș-oranj. În 1977, K.T.Potts și colaboratorii[160] au îmbunătățit metoda de sinteză a tioizomünchnonelor utilizînd 1,2-dielectrofili de tipul clorurii acide a acidului α-bromoacetic α-substituit (257) evitînd o etapă în sinteza tioizomünchnonelor (258):

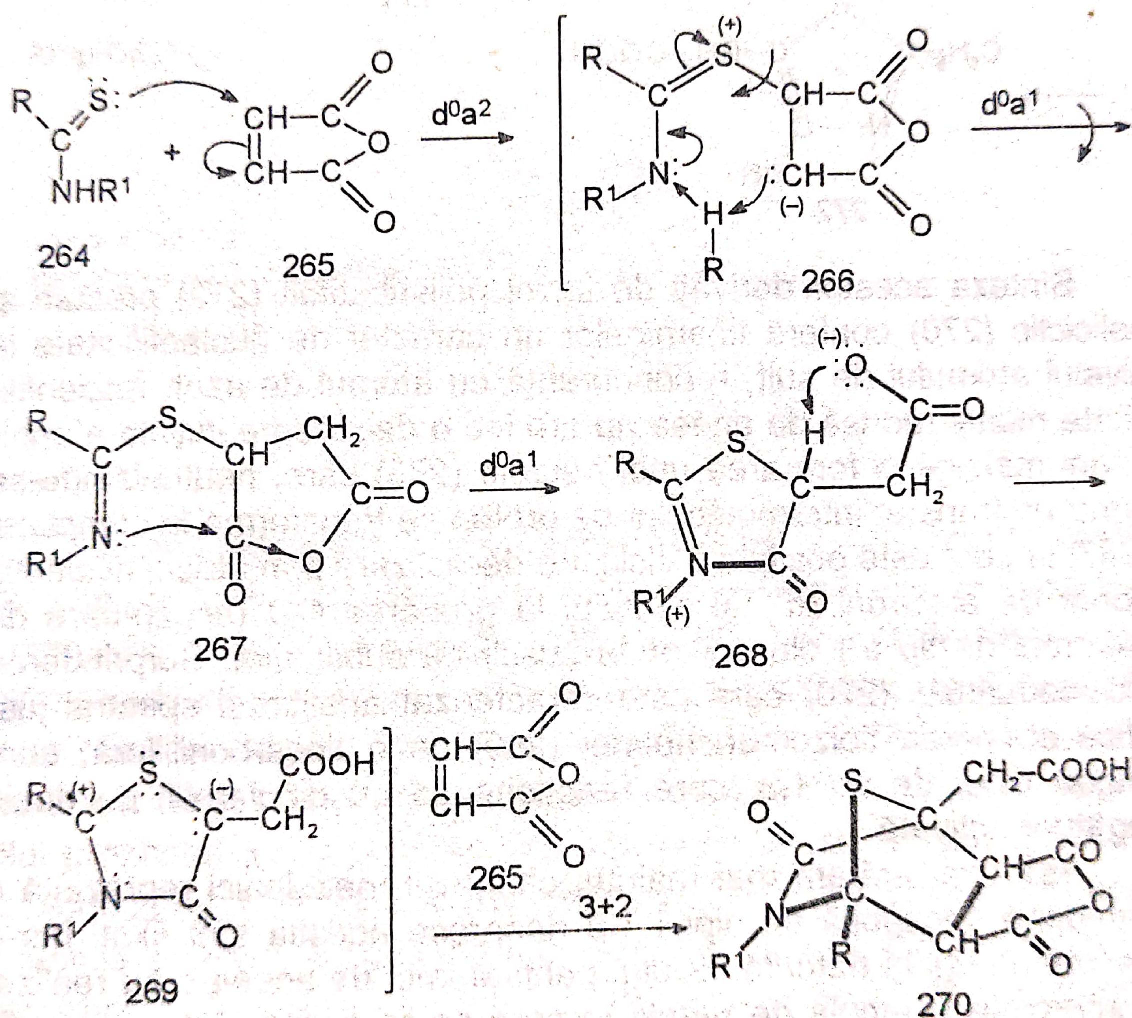


Procedeul simplificat permite o diversificare considerabilă a substituienţilor care se pot introduce în sistemul mezoionic de acest tip. H.Singh şi C.S.Gandhi au propus în 1978[161] bromomalonaţii de dialchil în calitate de di-acceptori de tip 1,2-dielectrofil în reacţie cu speciile dinucleofile din clasa derivaţilor de tiouree şi tioamide pentru sintetizarea tioizomünchnonelor ciclice.

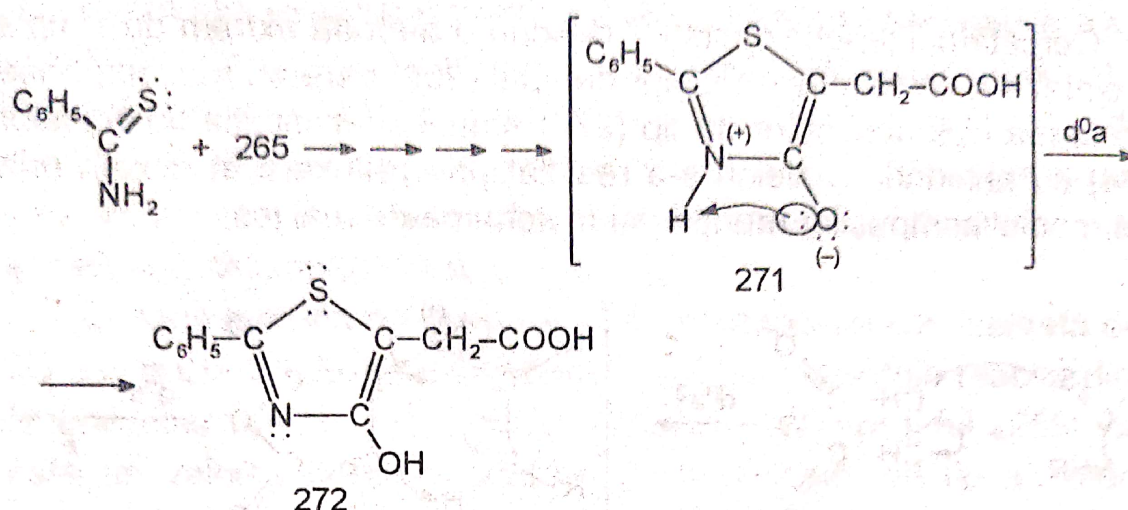
O nouă metodă de obţinere a tioizomünchnonelor, ilustrată pentru compusul 2,3,5- trifenilsubstituit (256), o constituie reacţia dintre N-feniltiobenzamida (253) şi 1,1-diciano-2-fenilepoxidul (259) care este un valoros prosinton acceptor de electroni de tip a^1, reacţie care, prin intermediul fazelor propuse de M.Baudy şi colaboratorii[162,163] şi reluată ca explicaţie plauzibilă de T.Takido şi K.Itabashi[164] în 1985, conduce la tioizomünchnona (256) via 260-263:



Cercetătorii japonezi citați[164] descriu o metodă extrem de simplă de sinteză a tioizomünchnonelor de tipul (269) care au fost surprinse sub forma cicloadducților de tip (270) atunci cînd reacția tioamidelor (264) cu anhidrida maleică s-a realizat prin refluxare în dioxan prin intermediul compușilor menționați în schema de mai jos:

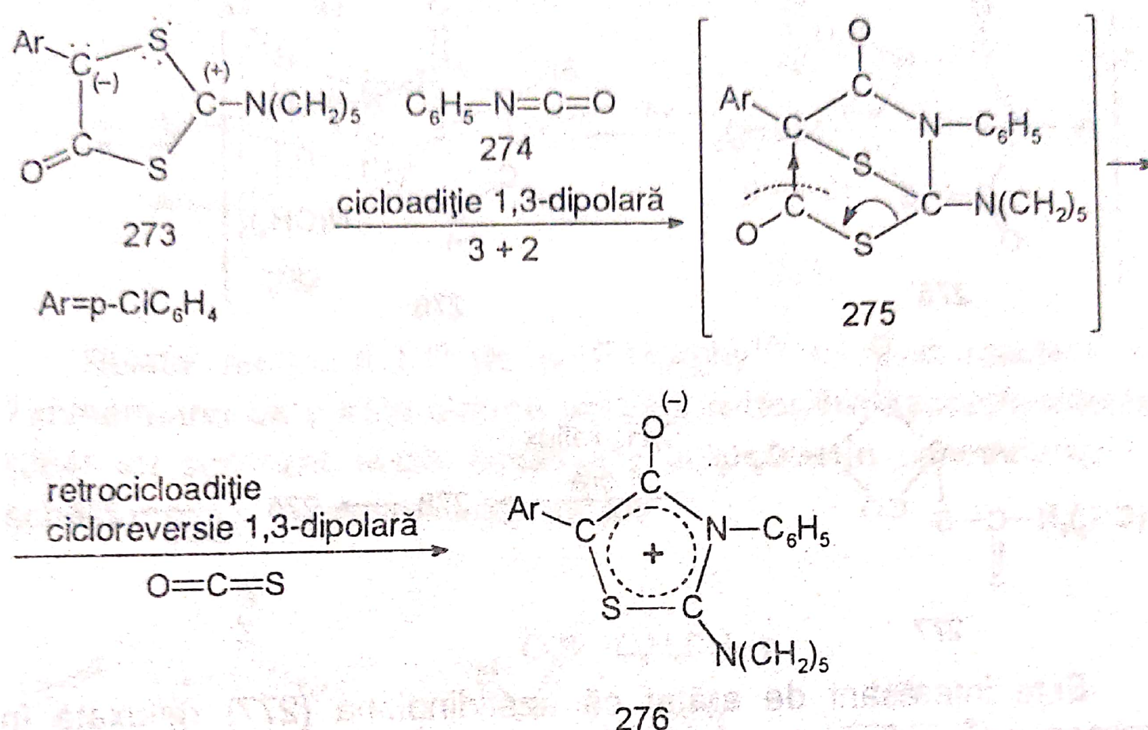


Utilizînd tiobenzamida (264:R=C_6H_5, R'=H) în reacția studiată, autorii au obținut acidul 2-fenil-4-hidroxi-tiazolil-5-acetic (272) ca urmare a unui transfer intramolecular al protonului de la azotul încărcat pozitiv din (269: R=C_6H_5, R'=H) la oxigenul exociclic încărcat negativ din structura limită (simbolul reactivității chimice, simbol care redă cel mai veridic participarea simbolistică a moleculelor la reacția studiată) (271):

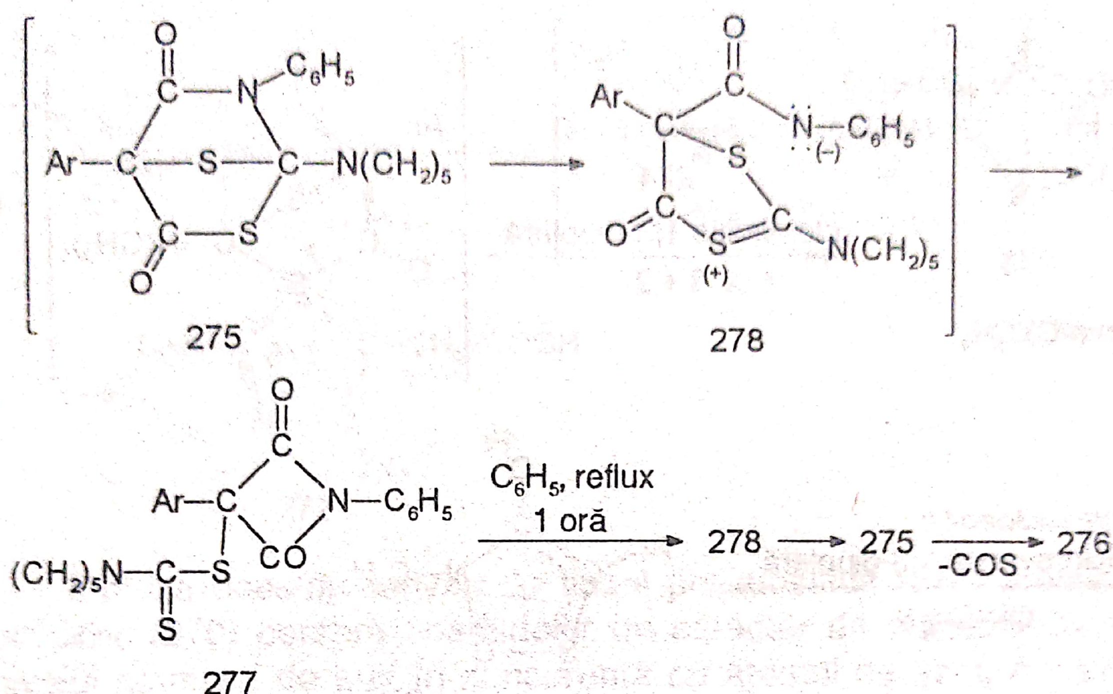


Sinteza acestor derivaţi de tiazol polisubstituit (272) precum şi policiclic (270) conferă tioamidelor un caracter de nucleofilicitate la nivelul atomului de sulf în concurenţă cu atomul de azot, nucleofilicitate relativ redusă de aceea nu are loc o deciclizare iniţială a anhidridei maleice ci formarea unei betaine (206) care, neutralizîndu-se printr-un transfer intramolecular de proton se transformă în compusul (267) la care este posibilă o ciclizare-decliclizare prin atacul nucleofil, donor de electroni (d^0) al azotului la gruparea CO (acceptoare de electroni de tip a^1) din anhidrida suscinică substituită. Surprinderea cicloadductului (270) care este caracterizat analitic şi spectral justifică obţinerea tioizomünchnonei (269) ca o tiocarbonililiură, consacrat dipol de tip 1,3, care reacţionează cu dipolarofili cu dublă legătură activată.

Aşa cum arătam mai înainte, compuşii mezoionici reprezintă o categorie deosebită de dipoli 1,3 deoarece aceştia sînt fixaţi într-o geometrie rigidă datorită ciclului pentaatomic de aceea s-au realizat numeroase exemple de reacţii în care se realizează interconversia dintre diferite categorii de compuşi mezoionici prin procese chimice în cuplu (reacţii tandem) de cicloadiţie 1,3-dipolară şi de retrocicloadiţie sau cicloreversie dipolară de acelaşi tip. Deoarece cicloadductul reacţiei iniţiale nu a fost izolat ci doar presupus, chiar utilizînd dipolarofili extrem de reactivi cum ar fi esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic, autorii sînt unanimi în a accepta mai ales în cazul heterocumulenelor că interconversia discutată poate fi redată, utilizînd fenilizocianat, în acord cu schema de mai jos[165-168].

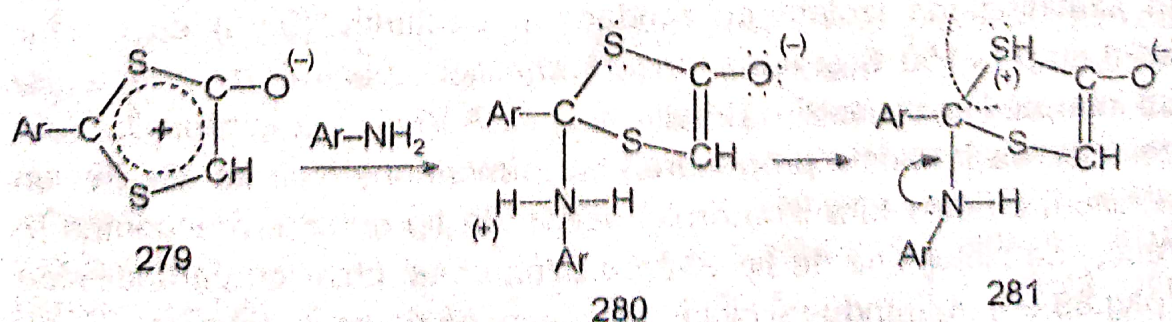


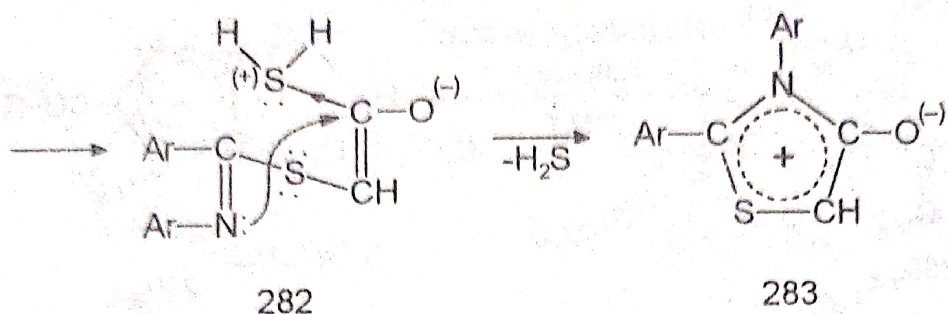
Aceasta reprezintă o altă cale de obţinere a izotiomünchnonelor şi este folosită în acest sens datorită uşurinţei de preparare a compuşilor mezoionici de tipul (273). În 1993, prin evidenţierea unui alt cicloadduct şi anume a unui derivat azetidindionic de tipul (277), este pusă la îndoială formarea cicloadductului (275) care, repetăm nu a fost decît propus pînă la această lucrare[168]: cu toate că exemplul prezentat aici este unic, [nu s-a reuşit să se izoleze şi alţi cicloadducţi de tip 2+2 ca cel de mai sus (227)], credem că obţinerea acestuia poate fi raţionalizată şi printr-un proces de rearanjare a electronilor din cicloadductul de tip (275), care se poate transforma în azetidindiona izolată cu randament cantitativ (93%) ca produs solid cu p.t.=150°C şi caracterizată analitico-spectral. Izolarea acestui intermediar nu este o reacţie singulară în chimia compuşilor mezoionici, ea întăreşte propunerea ca münchnonele să se afle într-un echilibru cu structura izomerului aciclic de tip cetena, reacţionînd în reacţii de cicloadiţie de tip 2+2 cu azometine, chiar cu carbodiimide (pag.89-90) obţinîndu-se cicluri tetraatomice de tip β-lactamic.



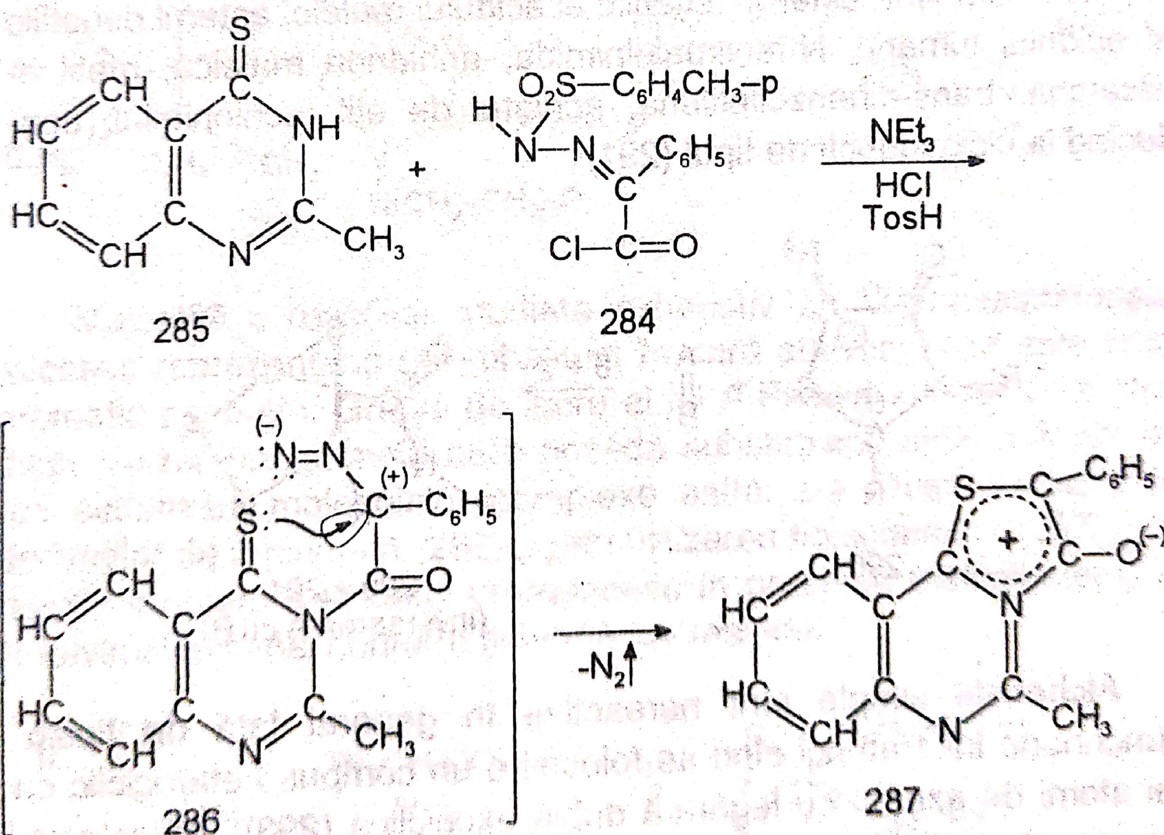
Este interesant de arătat că azetidindiona (277) refluxată în benzen parcurgînd etapele inverse, se transformă în aceeaşi tio-izomünchnonă (276) ceea ce permite a trage concluzia că acest mecanism nu exclude binecunoscutul proces de cicloadiţie dipolară ci chiar îl întăreşte la concurenţă cu alte procese.

O metodă simplă de interconversie a compuşilor mezoionici care a fost folosită de către profesorul H.Gotthardt şi colaboratorii[169] a fost reacţia dintre anhidro hidroxizii de 4-hidroxi-1,3-ditioliu (279) cu aminele primare cînd, prin adiţia nucleofilă, donoare a azotului la atomul de carbon acceptor, electrofilul din poziţia 2 are loc un transfer dublu de protoni de la azot la sulf, elimină H_2S şi se obţine tioizomünchnona dorită:

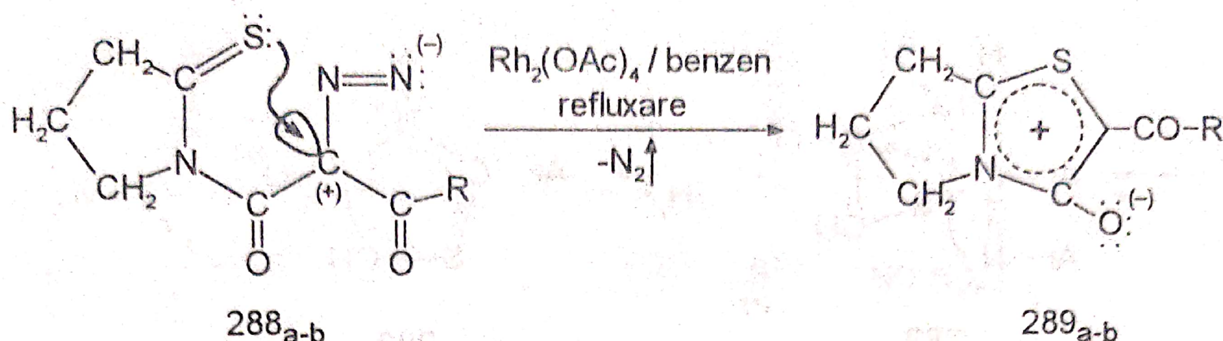




Relativ recent K.T.Potts și P.Murphy[170] folosind reactivul lui Zimmermann care este clorura acidului α-(tosilhidrazono)fenilacetic (284) au sintetizat tioizomünchnone policiclice în concordanță cu schema redată în secvența de mai jos:



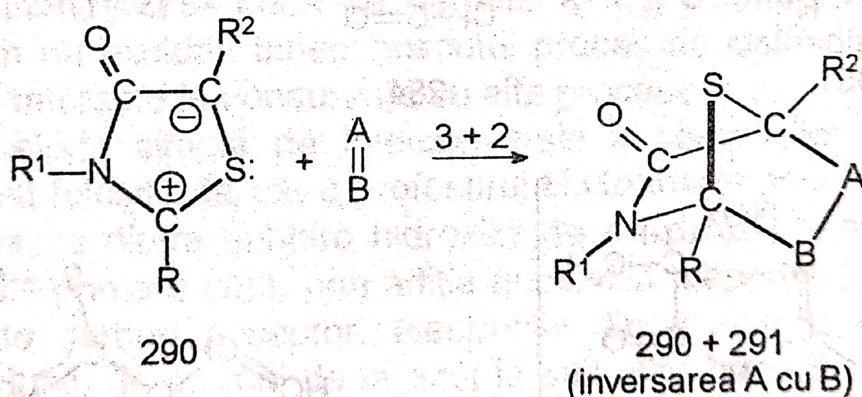
Utilizarea diazotioamidelor pentru generarea tioizomünchnonelor constituie preocupări frecvente ale grupului de lucru condus de A.Padwa[171]; cataliza provocată de sărurile de rodiu realizează transformarea dorită și prevăzută:



288a-b   289a-b

a: R=CH_3; b: R=OCH_3

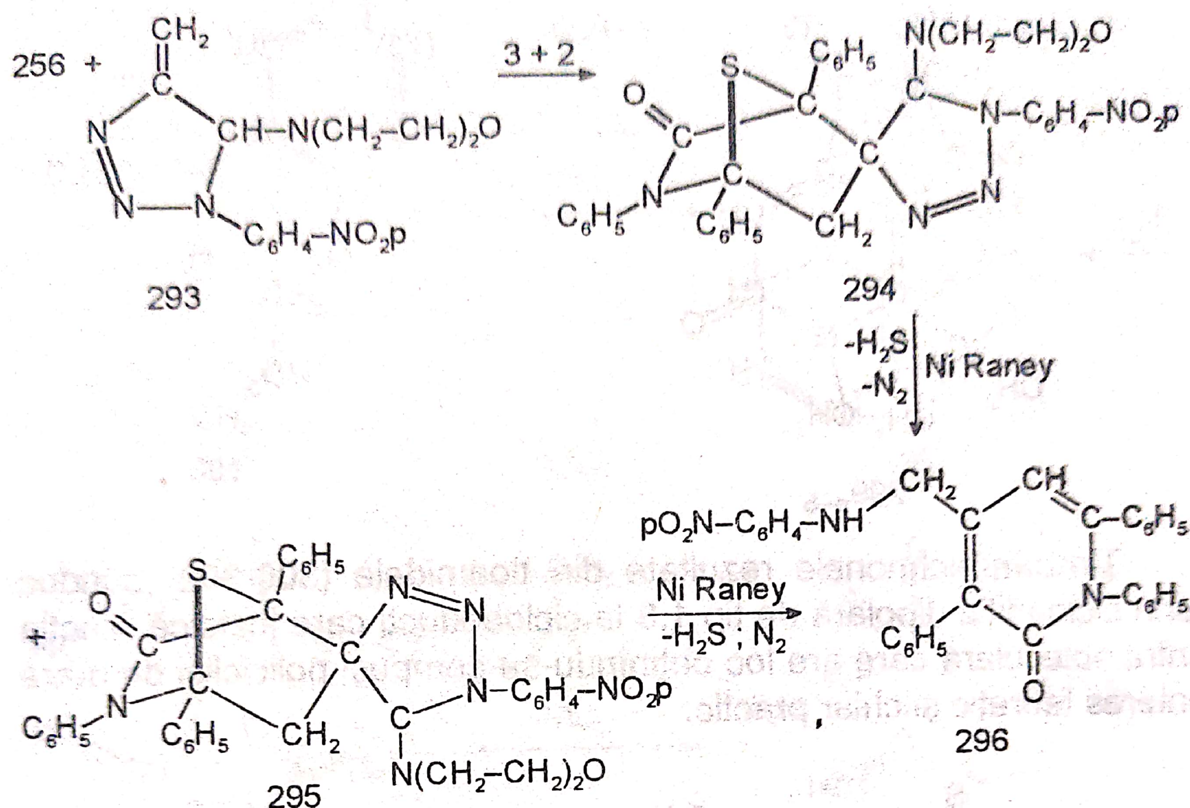
K.T.Potts şi colaboratorii au studiat în mod extensiv reacţiile de cicloadiţie 1,3-dipolare ale tioizomünchnonelor[140,141,159]: tioizomünchnonele polisubstituite (290) reacţionează cu dipolarofili ci dublă legătură cum sînt: esterul dimetilic al acidului maleic, esterul dimetilic al acidului fumaric, N-fenilmaleinimida, anhidrida maleică, metil-vinilcetona, trans-dibenzoiletilena, acrilatul de etil, acrilonitrilul, conducînd la cicloadducţi de tipul (291):



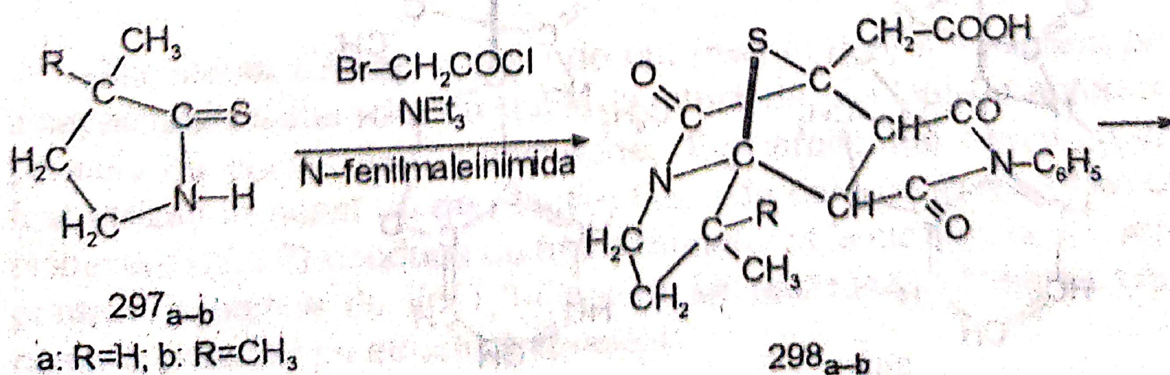
290

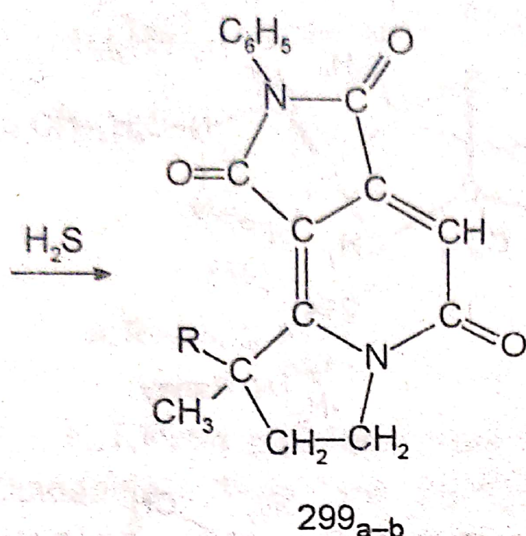
290 + 291
(inversarea A cu B)

Alchenele simple sînt nereactive în general faţă de tioizomünchnone însă atunci cînd se foloseşte un compus heterociclic cu trei atomi de azot şi cu legătură dublă exociclică (293), aceasta reacţionează cu 2,3,5-trifenil-tioizomünchnona (256) conducînd la un amestec de cicloadducţi diastereomeri (294) şi (295), care prin reducere cu Ni Raney suferă desulfurare conducînd la acelaşi produs (296) care este un derivat substituit al 2-piridonei:

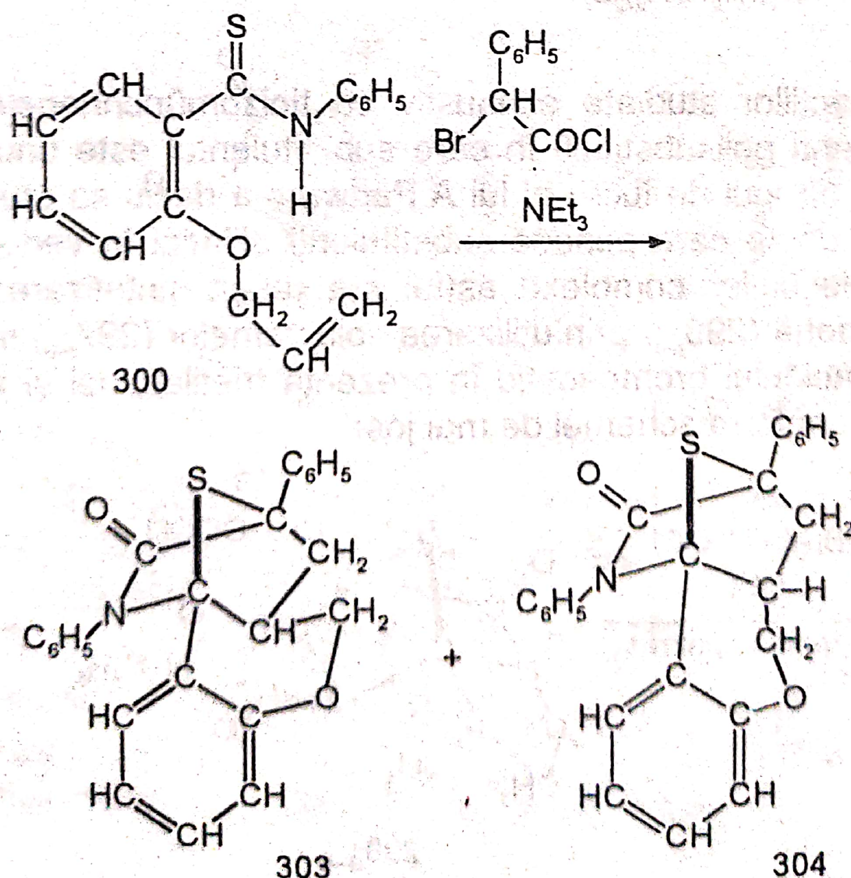


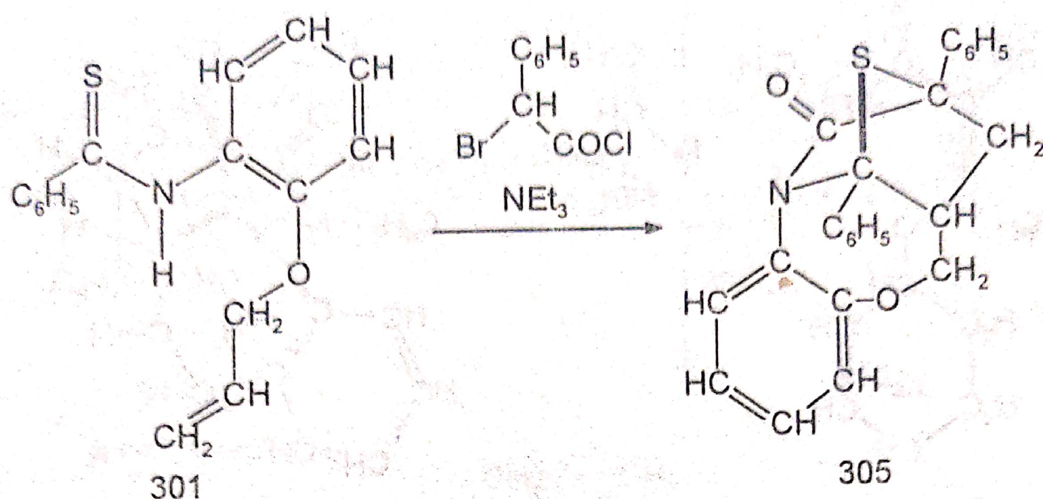
Majoritatea reacţiilor studiate exhaustiv cu tioizomünchnonele folosesc reprezentanţi polisubstituiţi în care substituientul este unul aromatic cel puţin. Grupul de lucru al lui A.Padwa s-a decis să studieze tioizomünchnonele care posedă substituienţi alifatici în vederea sintetizării moleculelor complexe astfel s-a reuşit sintetizarea derivaţilor de 2-piridonă ($299_{a\text{-}b}$) prin utilizarea tiolactamelor ($297_{a\text{-}b}$) în reacţie cu clorura acidului bromoacetic în prezenţa trietilaminei şi a N-fenilmalenimidei conform schemei de mai jos:

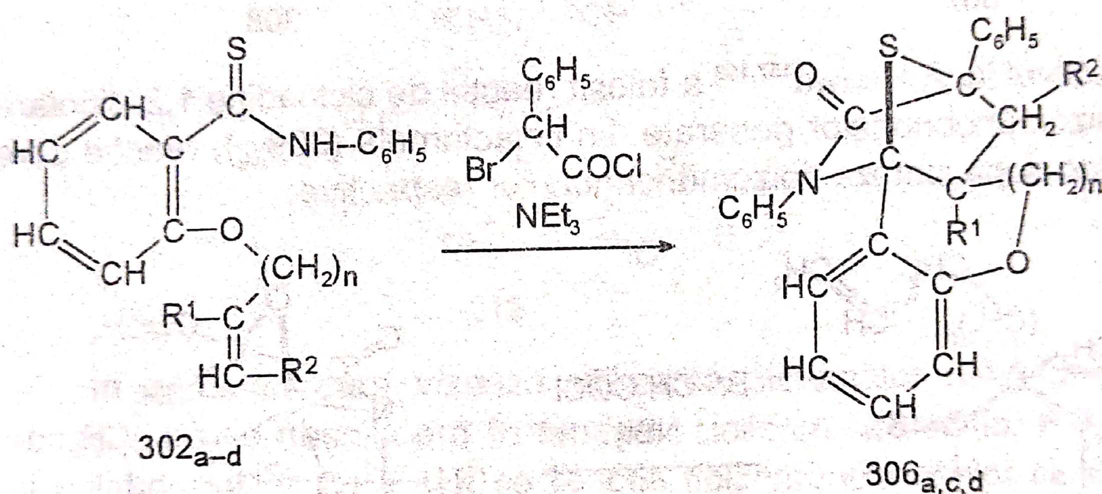




Tioizomünchnonele rezultate din tioamidele (300-302) conduc prin cicloadiţia dipolară de tip 1,3 la cicloadducţi care justifică reacţia intramoleculară care are loc obţinîndu-se compuşi policiclici de mare interes teoretic şi chiar practic:

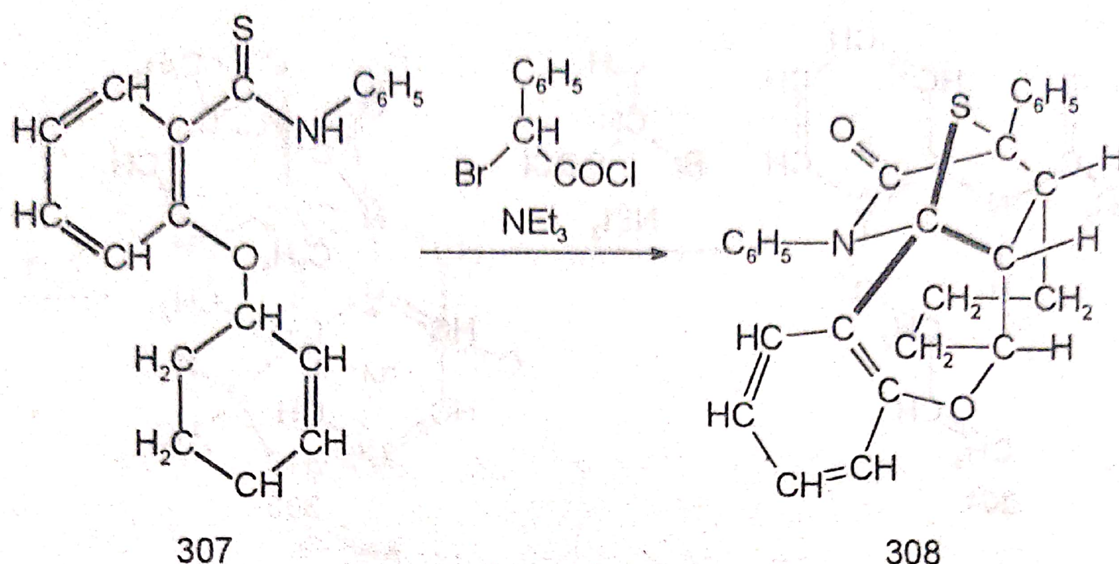






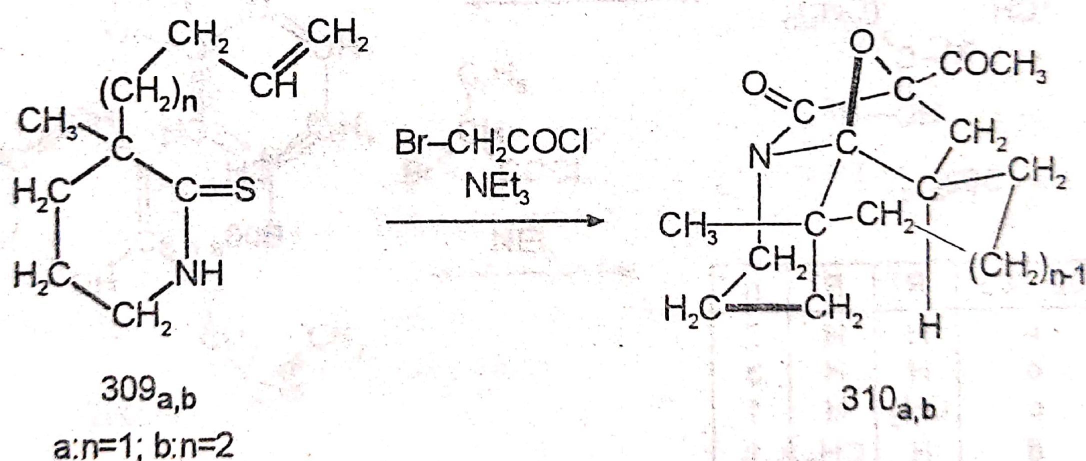
302, 306	R^1	R^2	n
a	H	H	2
b	H	H	3
c	CH_3	H	1
d	H	CH_3	1

Dificultatea sintezei ciclului de opt (n=3 în 306) s-a explicat prin incapacitatea sistemului cu dubla legătură de a adopta o apropiere paralelă cu dipolul tioizomünchnonei. Dipolarofili mai complicaţi au fost utilizaţi în acest tip de reacţie; tioamida care conţine un rest ciclohexenilic (307) conduce cu mare randament la cicloadductul (308) printr-o cicloadiţie de tip 1,3-dipolară se realizează obţinerea unui compus policiclic cu structură specială:



307 308

Colectivul lui A.Padwa[157,158] a folosit reacţia de cicloadiţie 1,3-dipolară a tioizomünchnonelor generate din tiolactamele ($309_{a,b}$), reacţie care are loc după sinteza tioizomünchnonelor respective:

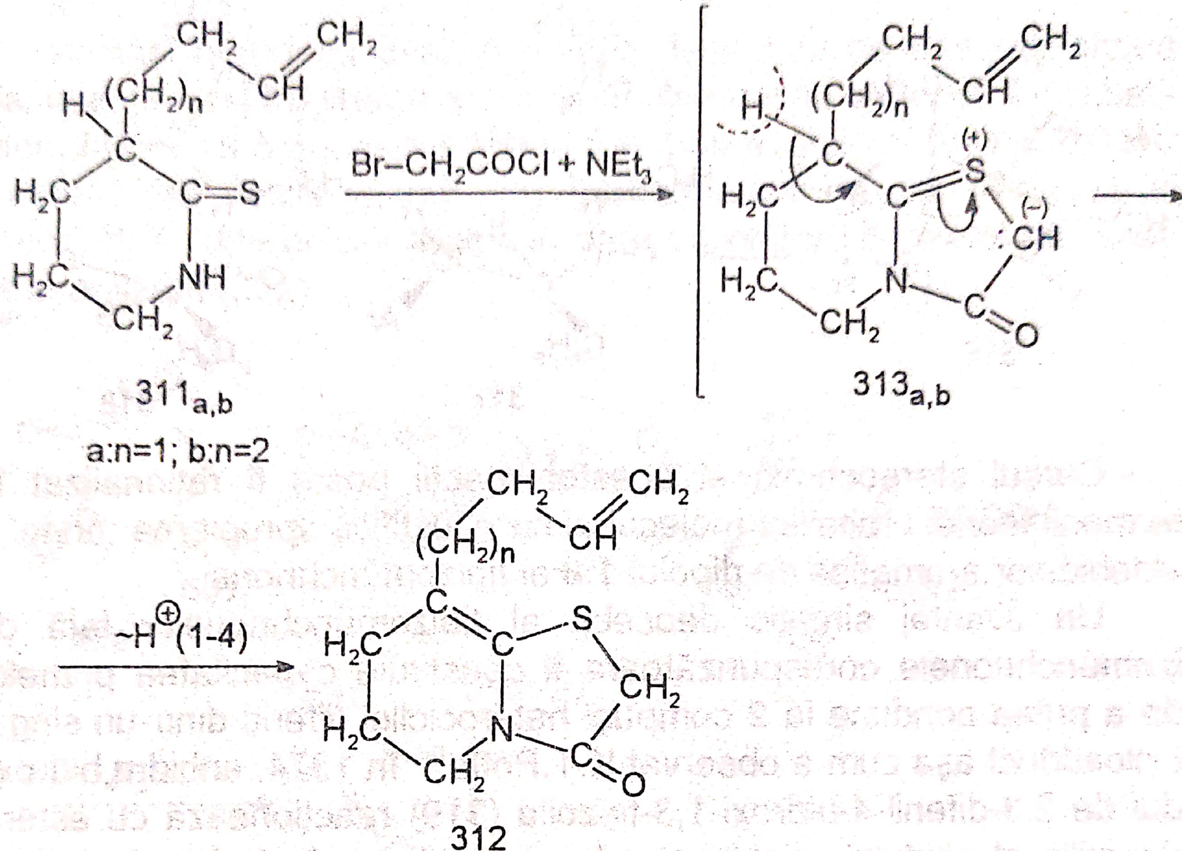


$309_{a,b}$

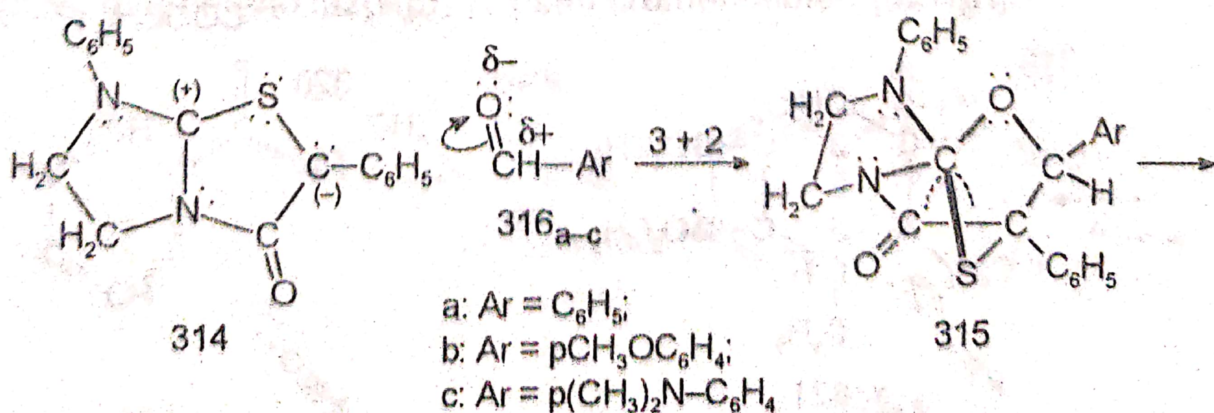
a:n=1; b:n=2

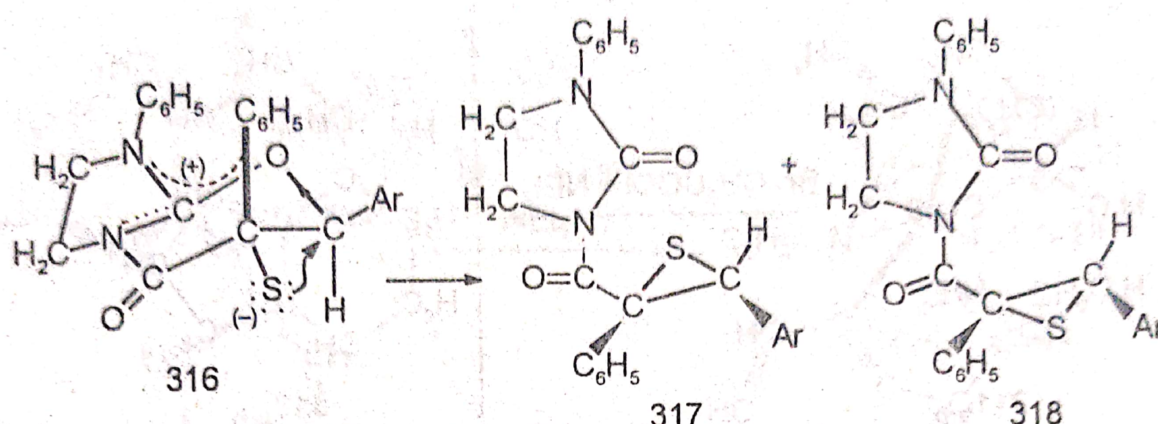
$310_{a,b}$

Ca şi în cazul izomünchnonelor, atunci cînd în poziţia α faţă de gruparea C=S se află un atom de hidrogen şi nu gruparea metil ca în tiolactamele (309), datorită mobilităţii acestuia, tioizomünchnonele ($313_{a,b}$) care rezultă prin metoda de generare care utilizează clorura acidului bromoacetic şi trietilamină din tilactamele ($311_{a,b}$), se transformă, prin migrarea protonului, în compuşii ($312_{a,b}$) probabil datorită mai rapidei izomerizări decît cicloadiţiei dipolare de tip 1,3 care nu mai are loc:



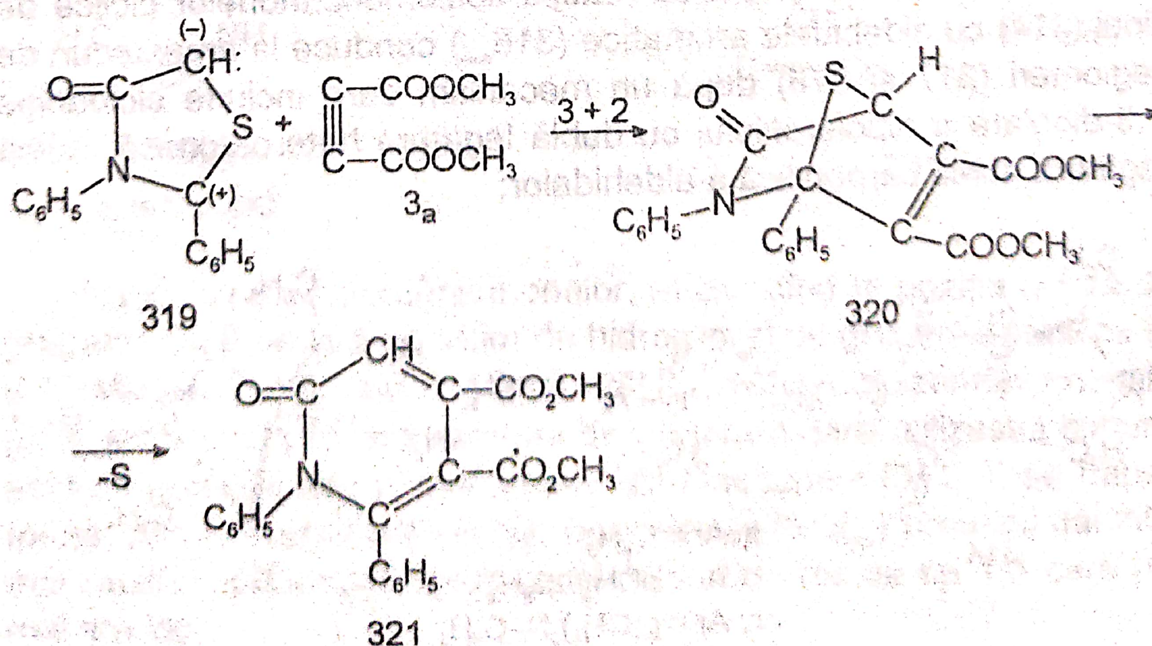
În cercetări care vizează utilizarea sistemelor mezoionice în reacții care se desfășoară în tandem: ciclizare-cicloadiție, P.Areces și colaboratorii[172] au arătat că reacția tioizomünchnonelor ciclice de tipul (314) cu aldehidele aromatice (316_{a-e}) conduce la amestecuri de regiomeri (317 și 318) după un mecanism care include cicloadiție 1,3-dipolară a dipolarofilului cu dublă legătură heteroatomică, adică legătura dublă carbonilică a aldehidelor:



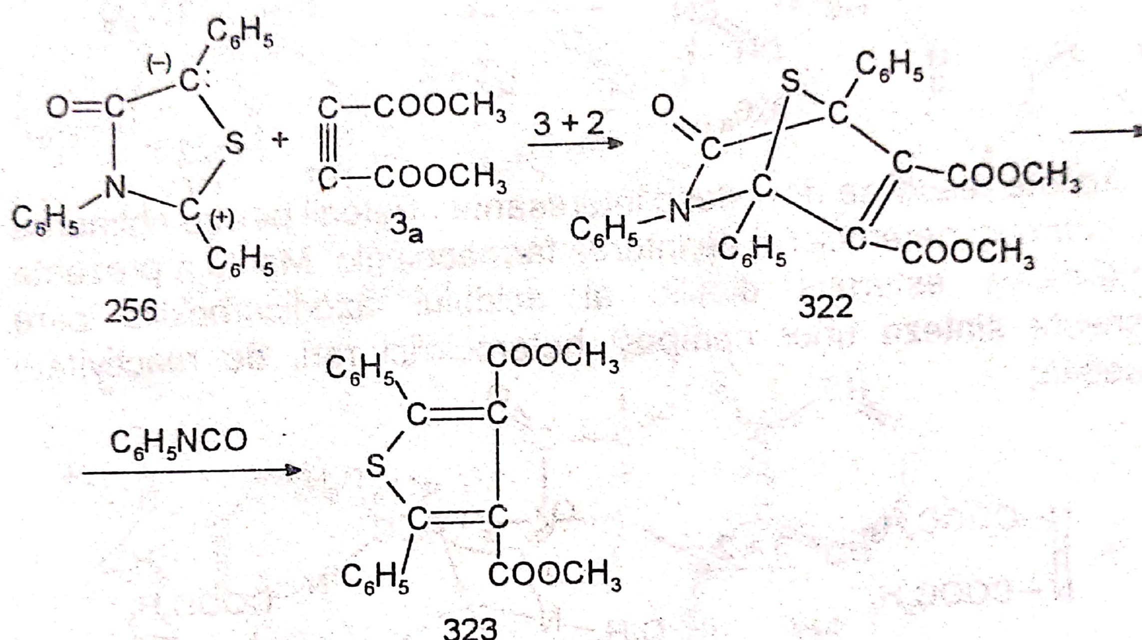


Cursul stereochmic al acestor reacţii poate fi raţionalizat în termenii teoriei orbitalilor moleculari care justifică apropierea „endo" a aldehidelor aromatice de dipolul 1,3 al tioizomünchnonei.

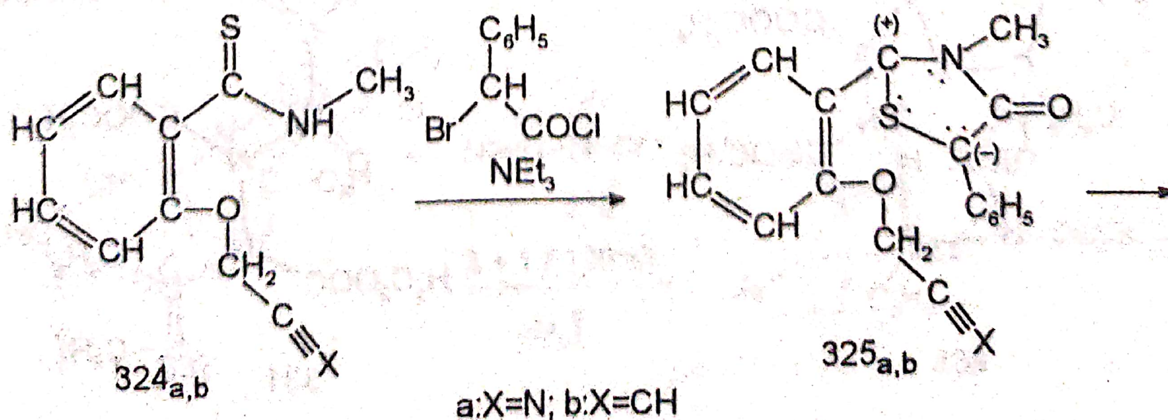
Un avantaj sintetic deosebit al tioizomünchnonelor faţă de izomünchnonele corespunzătoare îl constituie capacitatea primelor de a putea conduce la 2 compuşi heterociclici diferiţi dintr-un singur cicloadduct aşa cum a observat K.T.Potts[159] în 1974: anhidro hidroxidul de 2,3-difenil-4-hidroxi-1,3-tiazoliu (319) reacţionează cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a) conducînd la 2-piridona (321) via cicloadductul (320) din care s-a eliminat sulful probabil datorită prezenţei dublei legături care facilitează acest proces:

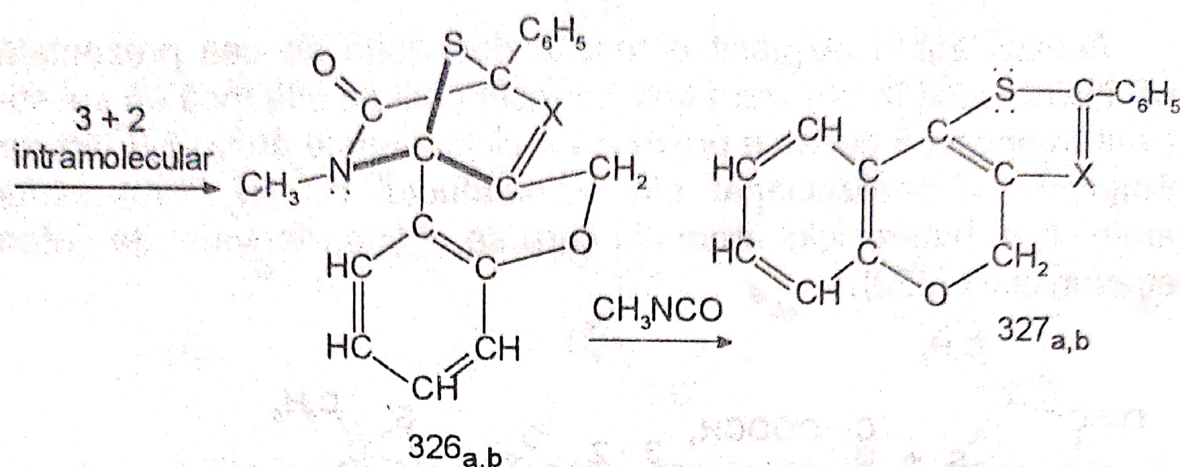


Aceiaşi autori au găsit o reacţie deosebită de cea prezentată mai înainte cînd în structura tioizomünchnonei se află încă un substituient în poziţia 5 ceea ce provoacă o cicloreversie de tip 1,3-dipolar eliminîndu-se fenilizocianat din cicloadductul de tip (320) sulful rămînînd în heterociclul aromatic care se obţine, derivatul de tiofen tetrasubstituit (322):

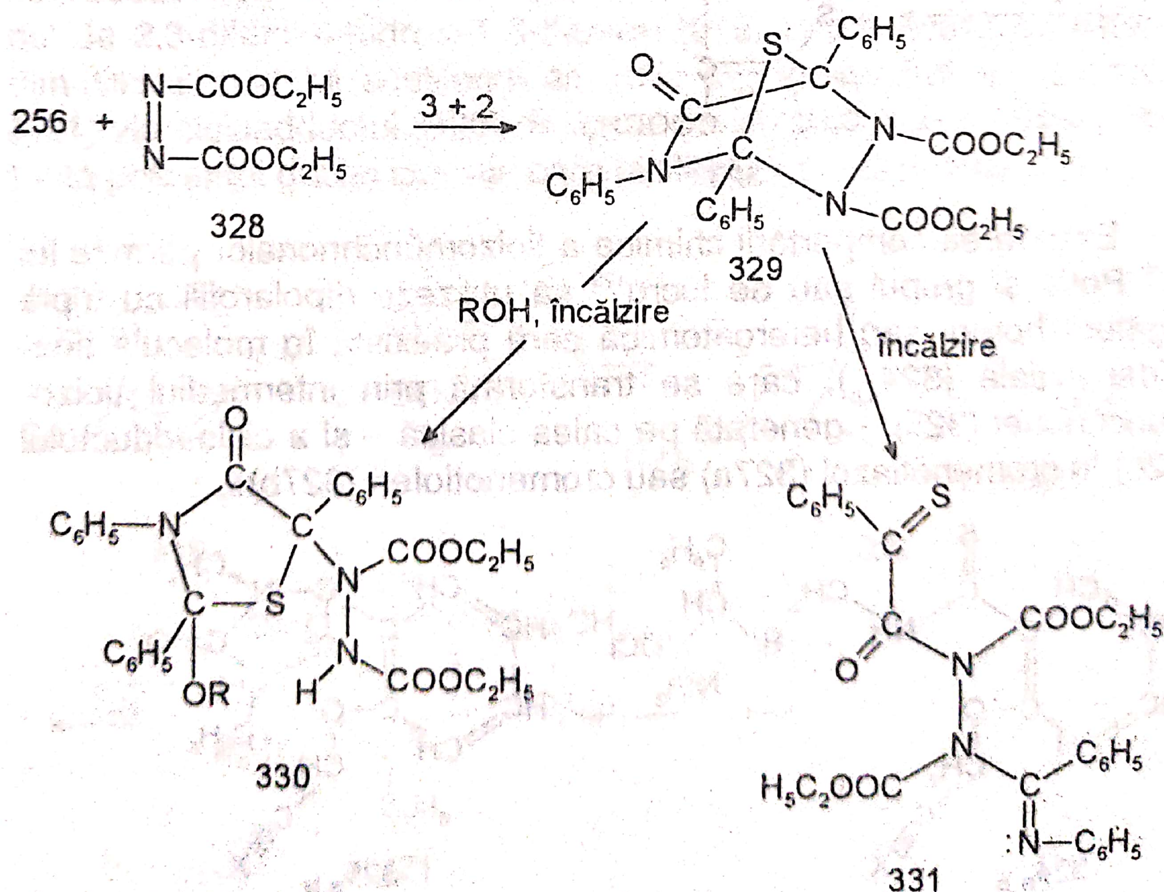


Extinderea comportării chimice a tioizomünchnonelor permite lui K.T.Potts şi grupul său de lucru[173] să utilizeze dipolarofili cu triplă legătură homo- sau heteroatomică care preexistă în molecula tioamidei iniţiale ($324_{a,b}$), care se transformă prin intermediul tioizomünchnonei (325) – generată pe calea clasică – şi a cicloadductului (326) în cromenotiazol (327a) sau cromenotiofen (327b):

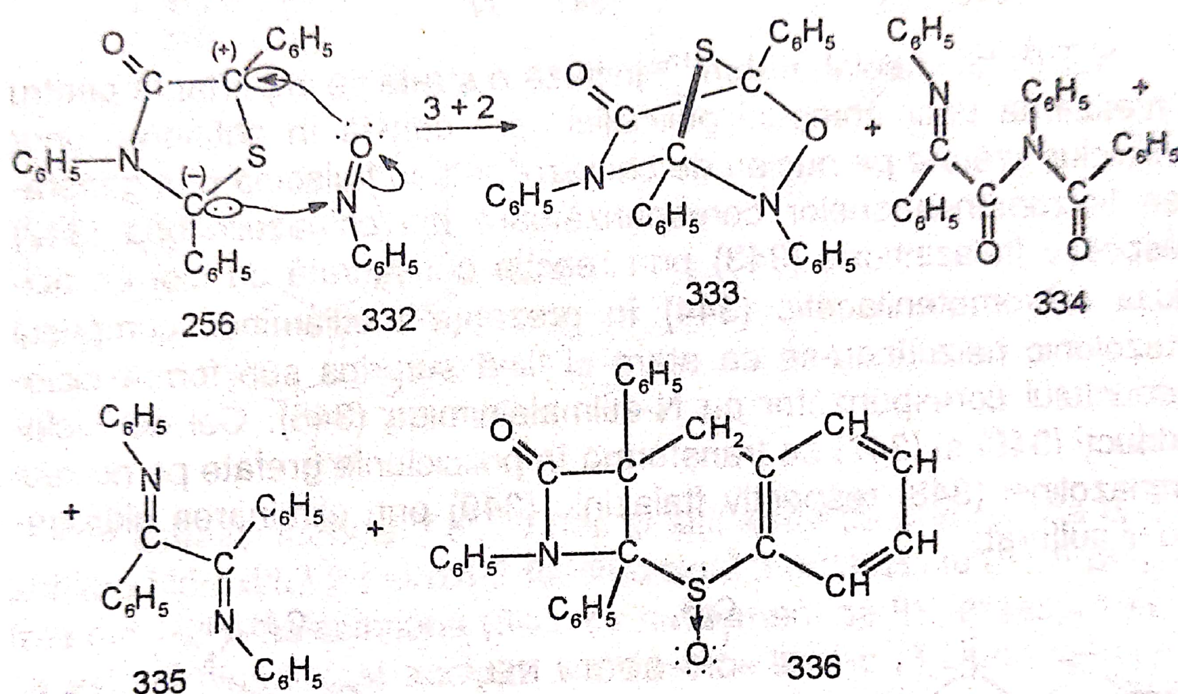




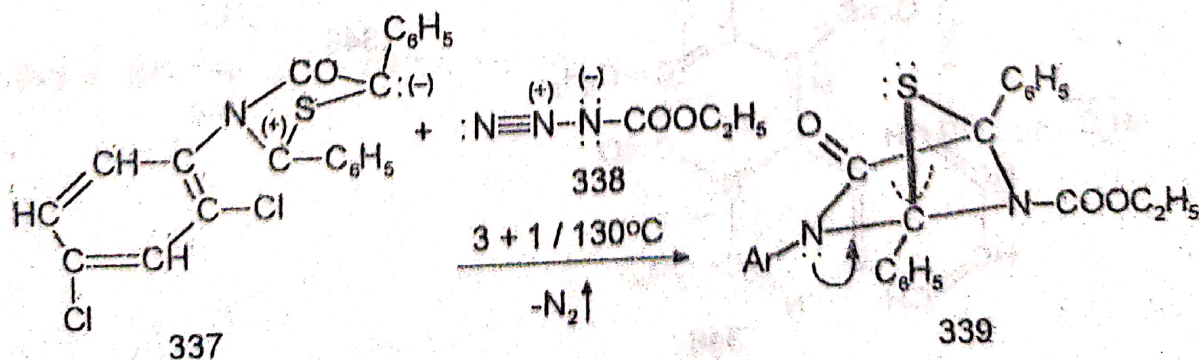
Aceste reacţii se dovedesc interesante strategii pentru obţinerea unro compuşi heterociclici de interes farmacologic. Merită a prezenta şi utilizarea esterului dietilic al acidului azodicarboxilic care înlesneşte sinteza unor compuşi heterociclici rari, de reactivitate deosebită:

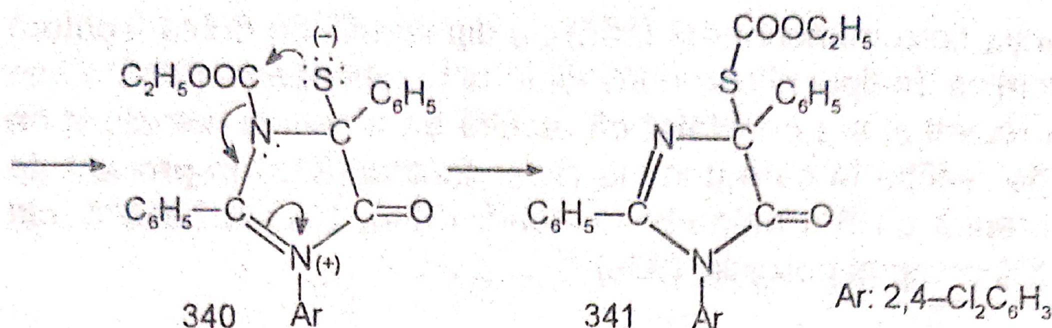


Reacţia tioizomünchnonei (256) cu dipolarofili cu dublă legătură heteroatomică de tipul nitrozoderivaţilor, nitrozobenzenul (332) a fost realizată recent şi s-a constatat că rezultă un amestec complicat de produşi de reacţie în care domină cicloadductul (333) în procent de 53% împreună cu 8% mono-bază Schiff (334), 2% bis-bază Schiff (335) şi 5% compus policiclic (336)[174]:

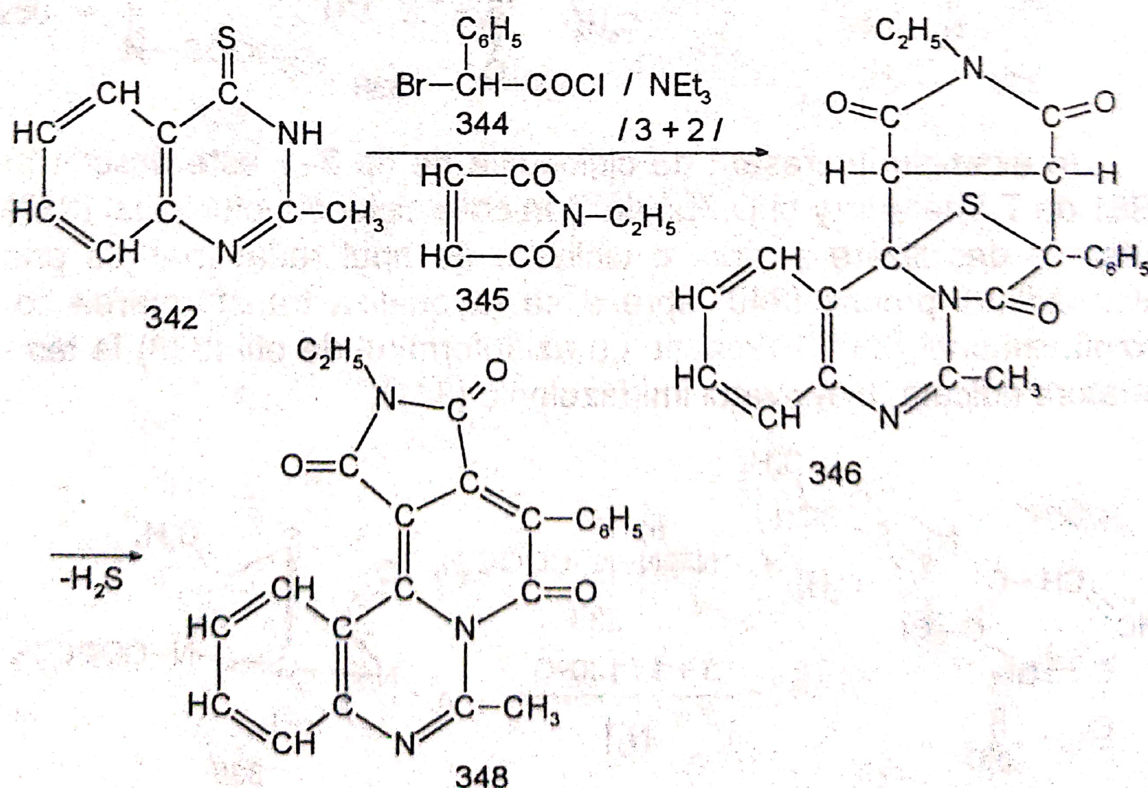


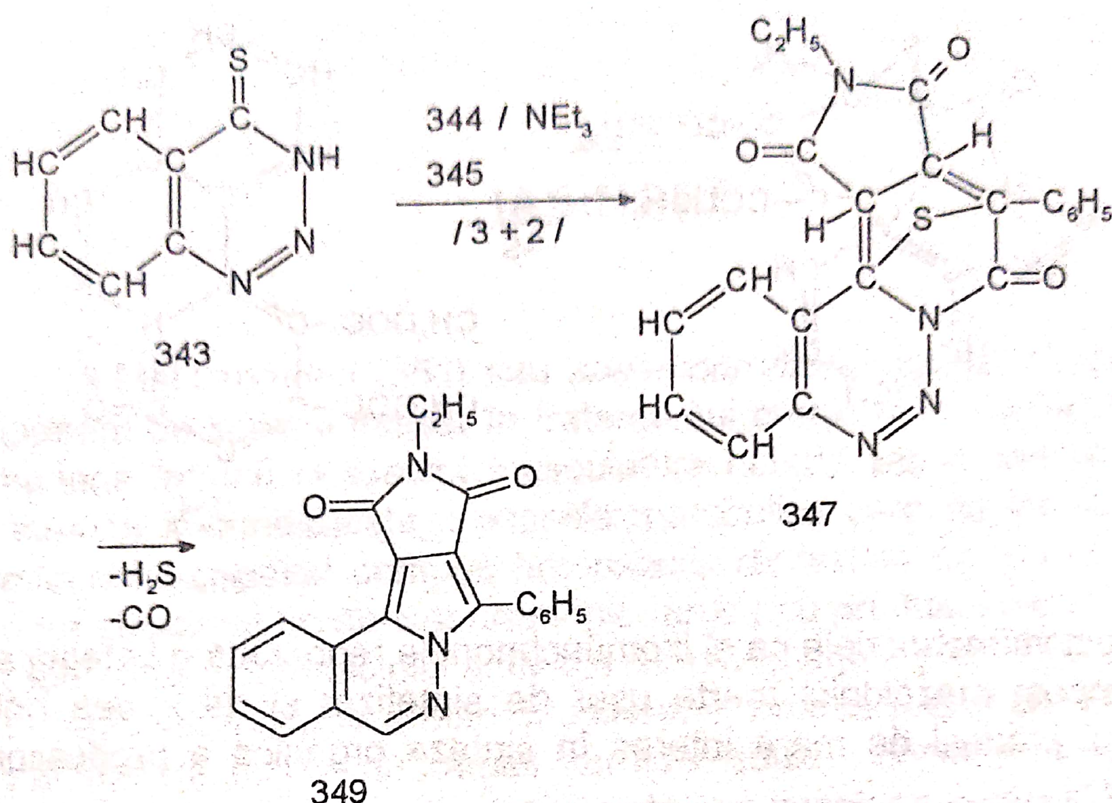
Un exemplu interesant de cicloadiţie de tip 3+1 este descris în 1981 de T.Sheradsky şi D.Zbaida[175] în care cicloadductul iniţial (339) suferă o deciclizare şi apoi o ciclizare de tipul redat mai jos prin intermediarul propus (340) spre a se raţionaliza transformarea tioizomünchnonei (337) în reacţie cu azidoformitul de etil (338) la temperatură ridicată în derivatul imidazolonic (341):



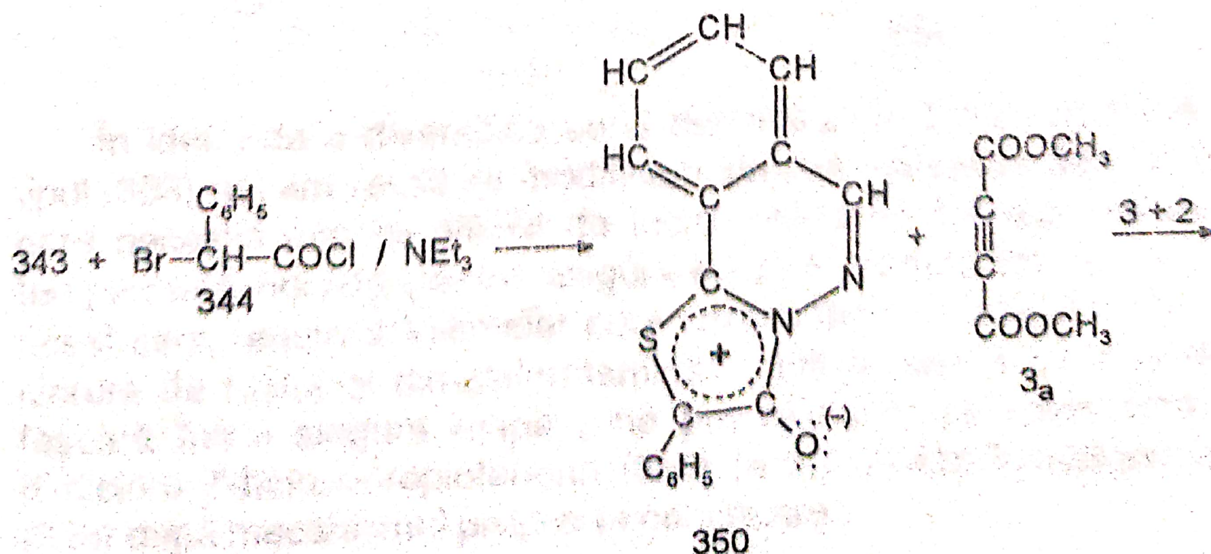


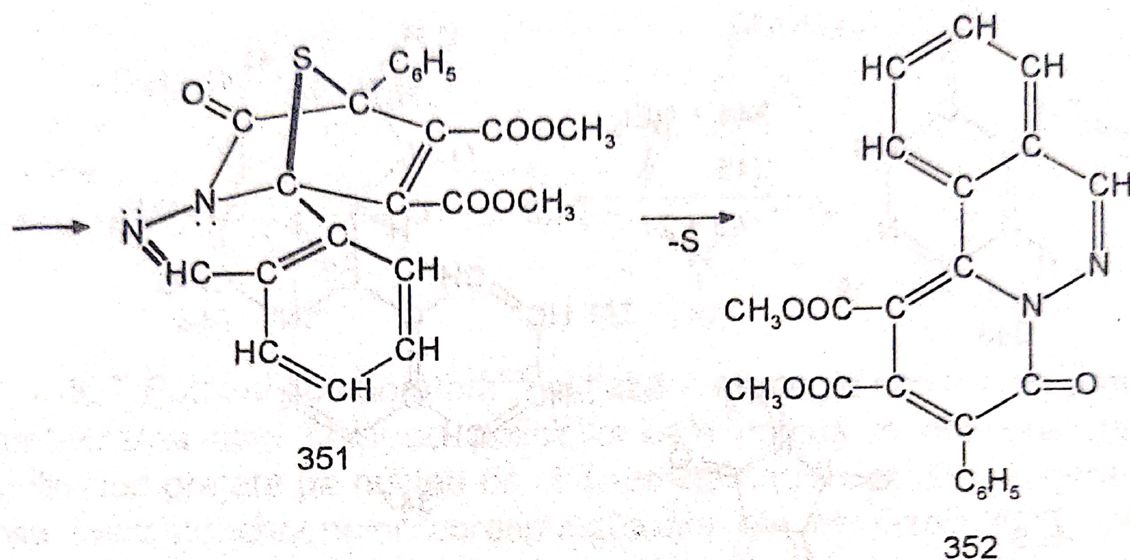
K.T.Potts şi colaboratorii[176] iniţiază o strategie importantă pentru sintetizarea unor compuşi policiclici care constă în obţinerea unor policicluri grefate pe nucleu de chinazolină sau ftalazină prin generarea tioizomünchnonelor corespunzătoare din chinazolintiona (342) respectiv ftalazintiona (343) prin reacţia consacrată cu clorura acidului α-bromofenilacetic (344) în prezenţa trietilaminei, compusul mezoionic neizolîndu-se ca atare ci fiind surprins sub forma cicloadductului corespunzător cu N-etilmaleinimida (345). Cei doi cicloadducţi (346) şi (347) se transformă în policiclurile grefate pe nucleul chinazolinei (348) respectiv ftalazinic (349) prin eliminarea hidrogenului sulfurat:





În aceeaşi lucrare[176] K.T.Potts şi alţii arată că prin reacţia dintre anhidro hidroxidul 3-hidroxi-2-feniltiazolo/2,3-a/ftalaziniu (350) preparată din 1(2H)-ftalazintiona (343) cu randament de 91% reacţionează cu esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic (3_a) prin refluxare în xilen timp de 17 ore conducînd la diesterul (352): esterul dimetilic al acidului 4-ceto-3-fenil-4H-pirido/2,1-a/ftalazin-1,2-dicarboxilici (via cicloadductul 351):

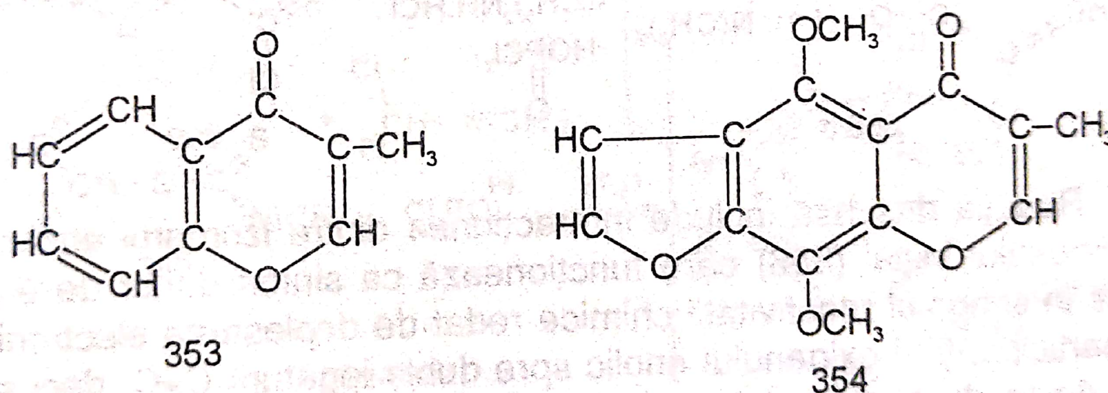




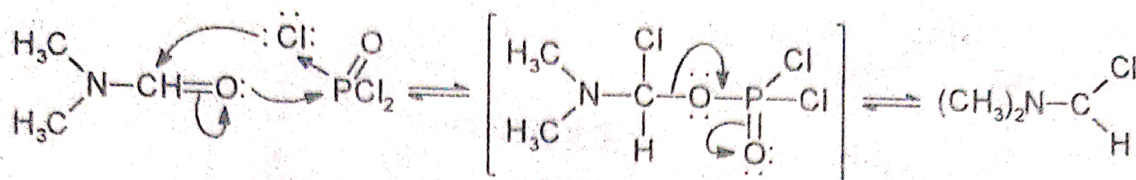
Tioizomünchnonele ca şi izomünchnonele reprezintă o categorie de compuşi mezoionici foarte uşor de sintetizat şi de aceea pot constitui produşi de mare interes în sinteza organică a produşilor policiclici.

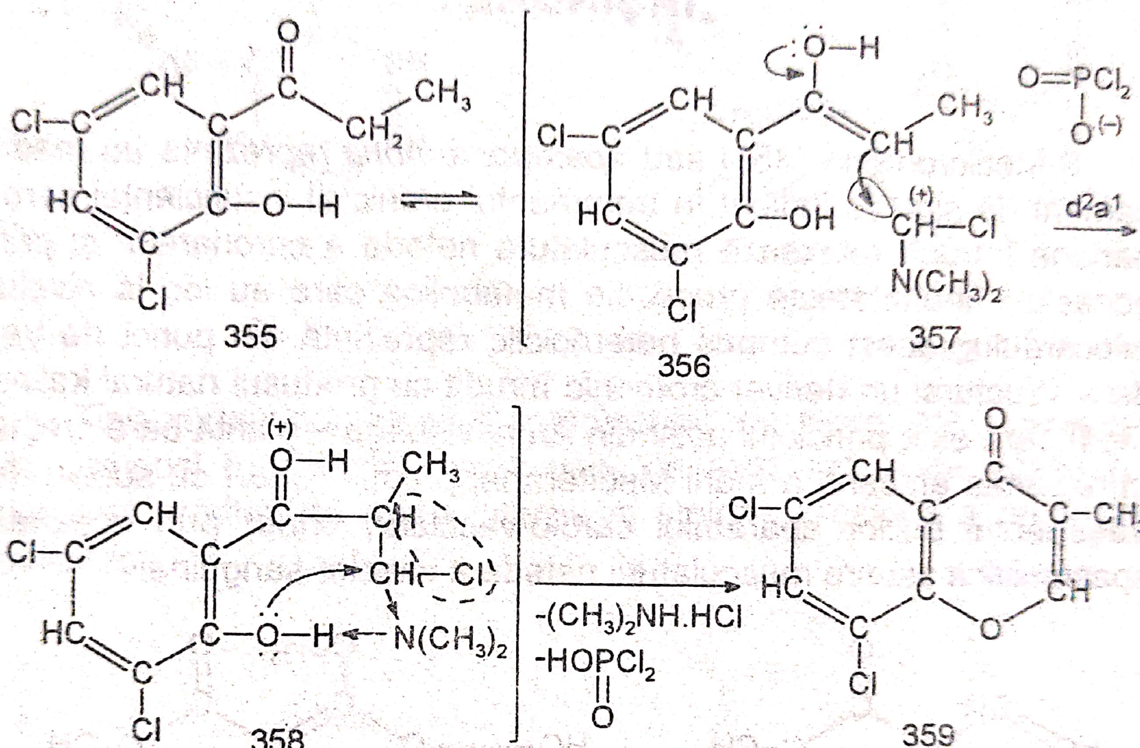
III
IAŞINONE

3-Metilcromona (353) sau *spasmocromona* reprezintă un medicament de sinteză indicat în tratamentul cronic al insuficienţei coronariene întrucît relaxează musculatura netedă a coronarelor şi prin aceasta îmbunătăţeşte procesele metabolice care au loc la nivelul miocardului; acest compus heterociclic reprezintă din punct de vedere structural un derivat cromonic înrudit cu produsul natural kelina (354) care este principiul activ din Amni visnaga – plantă care creşte în regiunea africană a Mării Mediterane, produs folosit cu succes în tratamentul bolilor aparatului cardio-vascular, urinar prin acţiunea spasmolitică asupra musculaturii netede a vaselor sanguine.



În ideea de a diversifica seria derivaţilor de 3-metilcromonă de tipul (353) noi am reuşit să modificăm sinteza derivaţilor de cromonă care necesită condiţii dificile de lucru: utilizarea sodiului metalic la temperatură ridicată pentru asigurarea ciclocondensării; folosind în acest sens reactivul Vilsmeier care constă dintr-un amestec de oxiclorură de fosfor şi dimetilformamidă[177], într-o reacţie care se desfăşoară într-o singură etapă „one pot reaction" se transformă 3', 5'-dicloro-2'-hidroxipropiofenona (355) în 6,8-dicloro-3-metilcromona (356) după mecanismul propus în continuare:





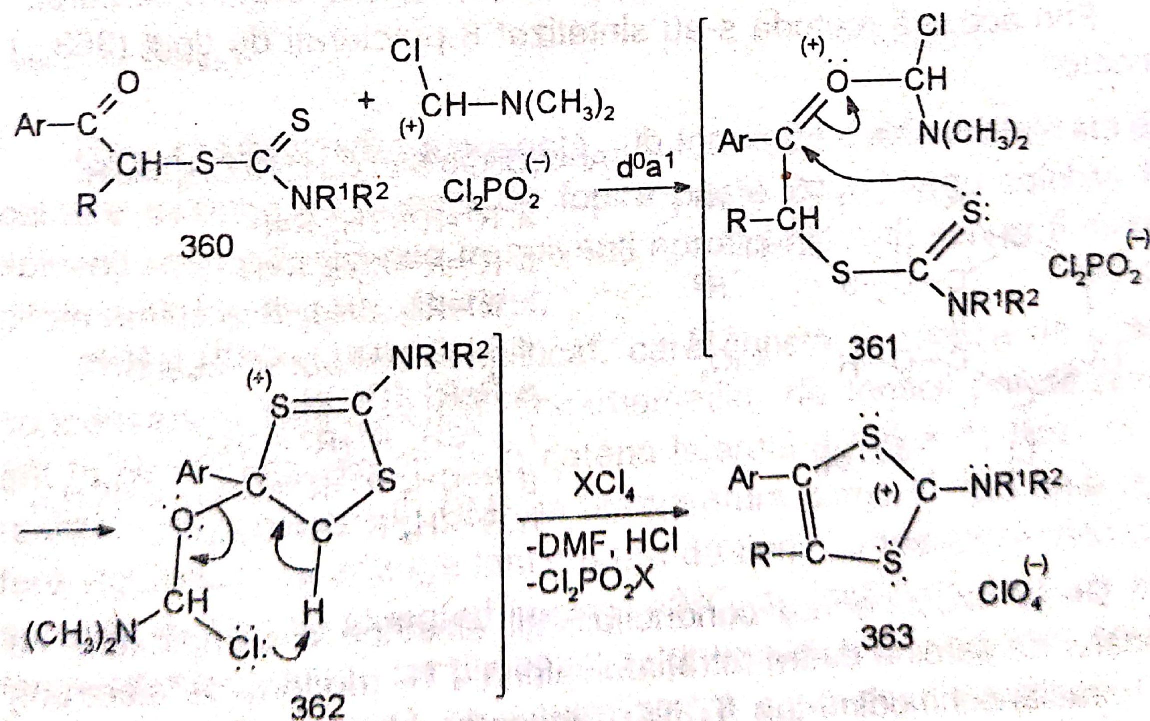
Reacţia descrisă include interacţiunea dintre izomerul enolic al compusului iniţial (356) care funcţionează ca sinton donor de electroni în simbolul reactivităţii chimice redat de deplasarea electronilor neparticipanţi ai oxigenului enolic spre dubla legătură C=C, deci sinton de tip d^2, şi simbolul reactivităţii chimice (357) care redă caracterul acceptor de electroni al carbonului cloro-dimetilaminometil obţinîndu-se intermediarul (358) în care se realizează ciclocondensarea menţionată prin eliminarea dimetilaminei, a acidului clorhidric precum şi a diclorurii acidului fosforic substanţe care sînt dizolvate în apă în ultima fază a procesului desfăşurat în condiţii extrem de blînde (răcire în baie de apă şi gheaţă).

Datorită simplicităţii reacţiei realizate s-a încercat o extindere a acesteia asupra unor N,N-dialchilditiocarbamaţi de fenacil substituit (360) care reprezintă o modificare structurală a propiofenonei

anterioare (355) în sensul că în loc de gruparea metil în catena alifatică laterală există un rest de acid ditiocarbamic uşor de introdus prin reacţia dintre bromurile de fenacil corespunzătoare şi N,N-dialchilditiocarbamaţii de N,N-dialchilamoniu[178]; în cazul unei reuşite, s-ar putea sintetiza derivaţi de cromonă care să posede în catena laterală în locul grupării metil (în poziţia 3 a heterociclului) un rest al acidului ditiocarbamic, consacrat în calitate de compus biologic activ.

Încercarea de realizare a reacţiei a condus la un rezultat, la prima vedere neaşteptat, dar la o analiză amănunţită se dovedeşte a fi o comportare normală a unor N,N-dialchilditiocarbamaţi de fenacil, aşa cum în 1964 E.Campaigne şi colaboratorii au descoperit[179,180] care, în mediu de acid sulfuric sau acid percloric se ciclizează în derivaţi de 1,3-ditioliu printr-o reacţie explicată – în termenii unei „hard cyclization" de către Y.Ueno şi M.Okawara[181].

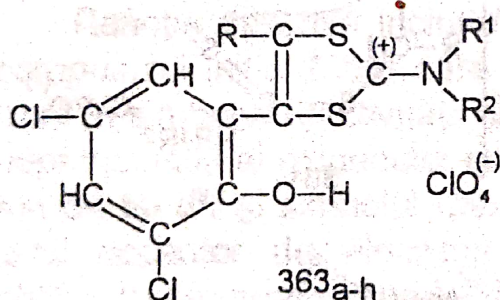
În acest sens remarcăm sinteza sărurilor de 1,3-ditioliu (363) sub forma percloraţilor respectivi care s-au obţinut în acord cu mecanismul propus mai jos:



Interacţiunea de tip d⁰a¹ justifica concurenţa donoare a grupării carbonil faţă de tiocarbonil[181] aceasta este de fapt „hard" sau „tare"

din definiția ciclizării propuse de cercetătorii japonezi citați mai înainte conducînd la intermediarul (361) în care are loc o nouă interacțiune de același tip d^0a^1 de data aceasta donorul fiind gruparea tiocarbonil prin perechea de electroni neparticipanți ai sulfului, iar acceptorul carbonul grupării carbonilice care poate fi imaginată ca sinton de tip acceptor a^1 cînd simbolul reactivității chimice redă prin orbitalul vacant de la carbon capacitatea electrofilă a acestuia. În intermediarul propus (362) rezultat al heterociclizării provocate de interacțiunea sintonilor donor-acceptori denumiți mai sus d^0a^1, se realizează într-un proces electrociclic eliminarea acidului clorhidric și a dimetilforamidei precum și a restului anionic al acidului dicloro-fosforic conducînd la percloratul de 1,3-ditioliu (363) cu randament foarte bun. Metoda de sinteză a noilor săruri de 1,3-ditioliu are avantajul obținerii unor compuși organici de interes biologic în condiții extrem de simple, nu se solicită încălzirea amestecului de reacție ca în cazul metodei Campaigne de sinteză a sărurilor de 1,3-ditioliu[179,180], modul de lucru este convenabil, lucrîndu-se la temperatura camerei.

Prin această metodă s-au sintetizat 8 perclorați de tipul (363_{a-h}) în care:



$Ar=2(OH)-3,5-Cl_2C_6H_2$; $R=CH_3$ sau H

a: $R^1=R^2=CH_3$; R=H

b: $R^1=R^2=C_2H_5$; R=H

c: $R^1+R^2=(CH_2)_5$; R=H

d: $R^1+R^2=(CH_2)_2-O(CH_2)_2$; R=H

e: $R=R^1=R^2=CH_3$

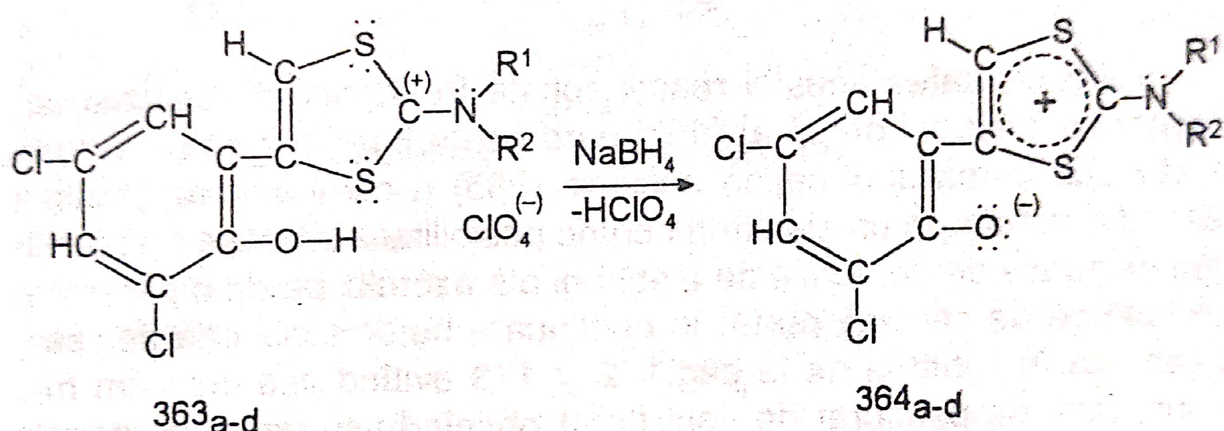
f: $R=CH_3$; $R^1+R^2=(CH_2)_5$

g: $R=CH_3$; $R^1+R^2=(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$

h: $R=CH_3$; $R^1=R^2=C_2H_5$

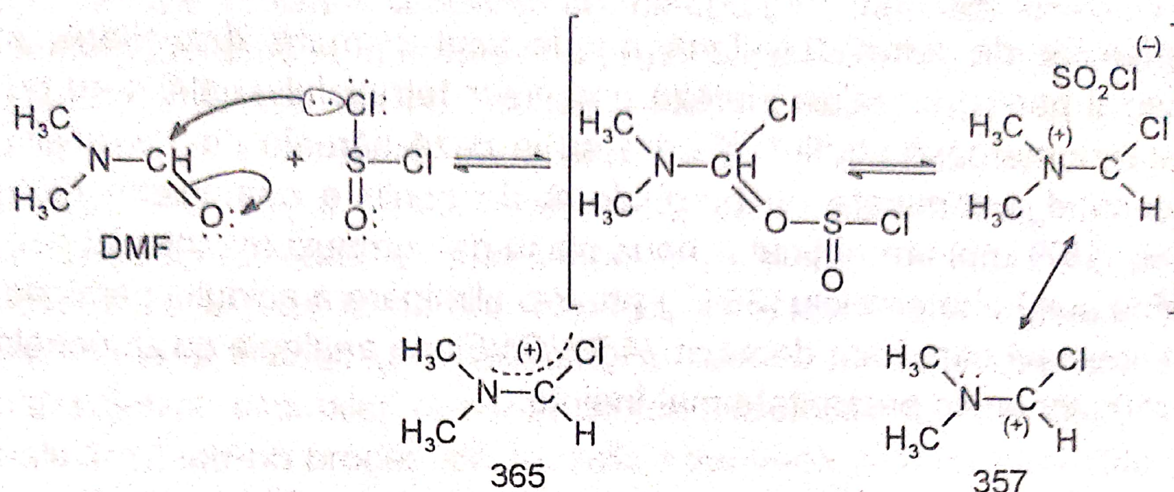
De la descoperirea conductibilității electrice a complexului cu transfer de sarcină dintre tetratiafulvalenă TTF (donorul de electroni) și tetracianochinodimetan TCNQ (acceptorul de electroni) și introducerea conceptului de *„metal organic"* pentru acest complex de către J.Ferraris și colaboratorii în 1973[182] interesul pentru sinteza

derivaţilor de tetratiafulvalenă a cunoscut o mare dezvoltare, în special pentru a realiza sinteza precursor tetratiafulvanelei s-au publicat numeroase studii[183-185] care au la bază sărurile de 1,3-ditioliu. Încercînd o reducere cu borohidrură de sodiu a compuşilor (363) (186, 187), noi am obţinut o nouă clasă de compuşi mezoionici conţinînd sulf în heterociclu (364_{a-d}) printr-o eliminare a acidului percloric, compuşi pe care i-am denumit *IAŞINONE* prin analogie cu sidnonele şi münchnonele prezentate mai înainte:



Cele 4 IAŞINONE se prezintă sub formă de solide cristalizate de culoare galbenă cu puncte de topire peste 200°C greu solubile în solvenţi obişnuiţi, solubile în solvenţi aprotici dipolari cum ar fi dimetilformamida şi dimetilsulfoxidul.

Printr-un procedeu simplificat, care constă în reacţia de ciclocondensare a N,N-dialchildititiocarbamaţilor de fenacil polisubstituit atît în ciclul benzenic cît şi în catena laterală alifatică de tipul (363) realizat prin dizolvare în DMF la temperatura camerei apoi, sub agitare viguroasă, se adaugă lent clorură de tionil temperatura mediului omogen de reacţie ajungînd la circa 40°C, se lasă timp de 24 ore la temperatura camerei, se diluează cu un volum dublu de apă, se filtrează iar soluţia acidă se neutralizează cu o soluţie saturată de Na_2CO_3 obţinîndu-se iaşinonele corespunzătoare cu randamente care dovedesc avantajul evitării fazei de separare a sării de 1,3-ditioliu; acestea variază de la 78 la 95%[187]:



Particularitatea acestei reacţii constă în obţinerea aceluiaşi acceptor de electroni de tip a[1] (357) care poate fi redat cel mai aproximativ sub forma unui cation neclasic (365) a cărui sarcină pozitivă este dispersată pe un sistem tricentric posibilitate înlesnită de stabilirea asigurată de perechile de electroni ale azotului pe de o parte şi a clorului pe de cealaltă parte; în continuare heterociclizarea se realizează ca în schema de la pag.172 şi 173 evitînd aşa cum am mai spus, faza de perclorat de tipul (363) obţinîndu-se direct iaşinonele de tip (364).

Menţionăm că s-au obţinut rezultatele comparabile cînd ciclizarea a fost realizată prin acţiunea H_2SO_4 concentrat la temperatura de 50° în decurs de o oră după care spre deosebire de procedeele anterioare, la turnarea în apă separă sulfatul acid al cationului de 1,3-ditioliu (366) cu randament de 90-95% care posedă de asemenea puncte de topire foarte ridicate (peste 225°C)[188].

Încercînd o extindere a acestor cercetări, ne-am preocupat de diversificarea gamei de produşi de plecare, obţinînd un număr însemnat de alchil-ortohidroxifenil cetone (366_{a-j}) substituite cu atomi de brom precum şi cu grupări metil în diferite poziţii, care au fost bromurate în mediu de acid acetic glacial în poziţia 2 din catena laterală în acord cu datele din literatura de specialitate[189;190]. Deoarece cetonele de acest tip posedă variate şi interesante activităţi biologice, dintre care se remarcă activitatea înaltă tuberculostatică, ni s-a părut de interes încercarea de transformare a acestora în iaşinonele aşteptate în acord cu strategia rezultată din schema de mai jos:

366$_{a-h}$ → (1. Br_2 / AcOH; 2. $R^4R^5N-C(=S)-\ddot{S}:^{(-)}$ $X^{(+)}$ 367$_{a-e}$; $-X^{(+)}Br^{(-)}$) → 368

368 → (1. DMF+$POCl_3$ sau DMF+SOCl2 sau H_2SO_4 conc.; 2. Na_2CO_3 sat.) → 369

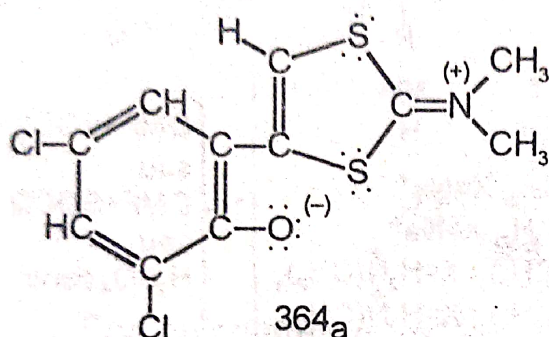
a:R=H; $R^1=R^3=Br$; $R^2=CH_3$
b:$R=R^2=CH_3$; $R^1=H$; $R^3=Br$
c:R=H; $R^1=Br$; $R^2=R^3=CH_3$
d:$R=R^1=R^2=H$; $R^3=Br$
e:R=H; $R^1=R^2=CH_3$; $R^3=Br$
f:$R=C_2H_5$; $R^1=H$; $R^2=CH_3$; $R^3=Br$
g:$R=CH_3$; $R^2=H$; $R^1=R^3=Br$
h:$R=C_2H_5$; $R^2=H$; $R^1=R^3=Br$
i:R=H; $R^1=CH_3$; $R^2=H$; $R^3=Br$
j:R=H; $R^1=Br$; $R^2=H$; $R^3=CH_3$

a:$R^4=R^5=CH_3$; $X=Na^+$
b:$R^4=R^5=C_2H_5$; $X=Na^+$
c:$R^4+R^5=(CH_2)_4$; $X=H_2\overset{+}{N}(CH_2)_4$
d:$R^4+R^5=(CH_2)_5$; $X=H_2\overset{+}{N}(CH_2)_5$
e:$R^4+R^5=(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $X=H_2\overset{+}{N}(CH_2-CH_2)_2O$

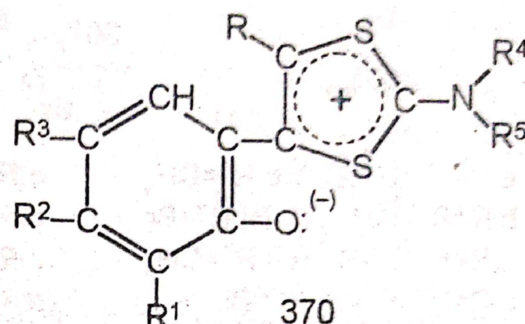
Sinteza iaşinonelor (369) reprezintă o contribuţie la diversificarea compuşilor mezoionici organici care conţin doar sulf în heterociclu; prezenţa acestor elemente: sulf şi halogen (clor sau brom) conferă produşilor sintetizaţi interesante proprietăţi biologice aşa cum vom vedea în continuare. Preocupările noastre recente vizează sinteza compuşilor de acelaşi tip care să posede în nucleul aromatic atomi de iod şi chiar fluor avînd în vedere potenţarea activităţilor biologice prevăzute.

Caracterizarea fizico-chimică a iaşinonelor permite a specifica faptul că atomul de hidrogen din poziţia 5 a iaşinonelor (364acc) în spectrul de rezonanţă magnetică nucleară înregistrat în DMSO-d_6 posedă o deplasare chimică caracteristică hidrogenului aromatic, ceea ce conferă sistemului caracter aromatic chiar la heterociclul care conţine doi atomi de sulf.

Structura electronică a iaşinonelor poate fi redată cel mai aproximativ de mezomerul (370) din care se observă o delocalizare a electronilor neparticipanţi ai atomilor de sulf şi o localizare a sarcinii negative la atomul de oxigen exociclic

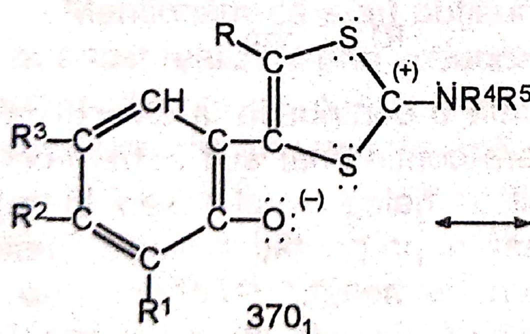


364_a

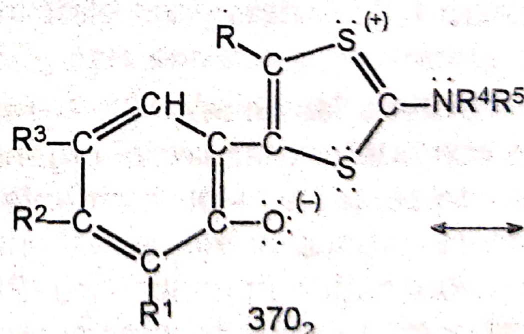


370

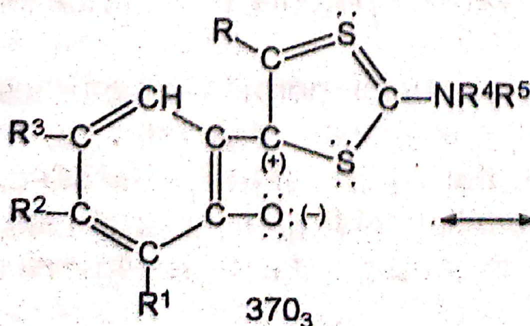
În legătură cu posibilitatea atomului de sulf de a contribui cu orbitalii de tip d la reprezentarea legăturilor chimice din compuşii în care se găsesc, se menţionează în literatură prpuneri pentru scrierea legăturilor chimice cu starea tetracovalentă a sulfului ca simboluri ale reactivităţii chimice a tiocarbonililurilor sau sulfuranilor; în acord cu aceste propuneri considerăm că simbolurile reactivităţii chimice ale iaşinonelor de tipul (370) sînt următoarele:



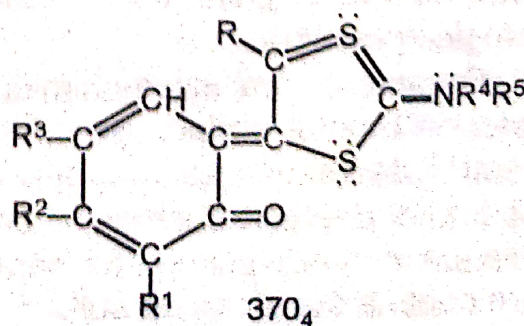
370_1



370_2

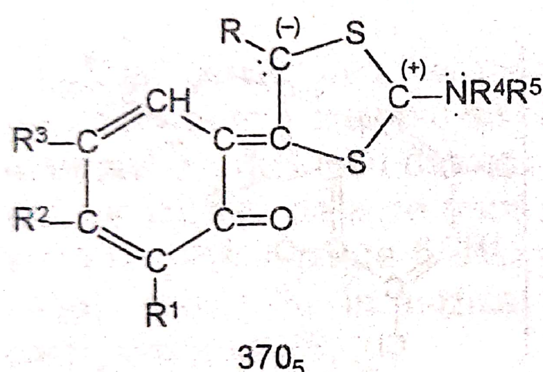


370_3



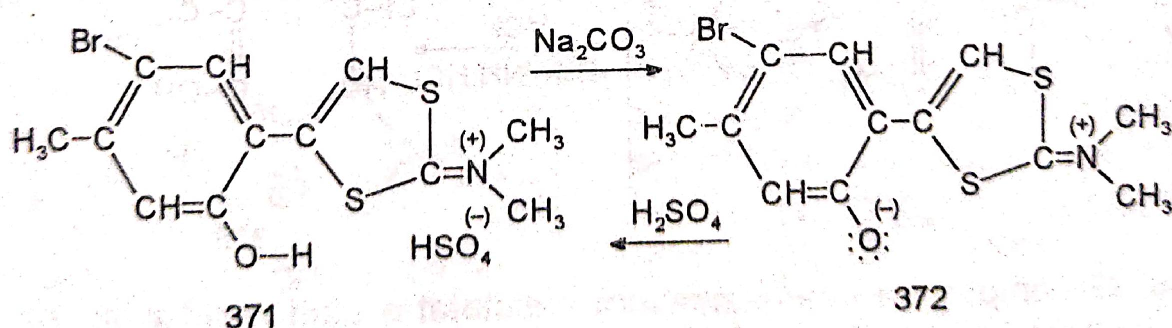
370_4

Contribuţia structurii 370_4 contrazice definiţia clasică a compuşilor mezoionici după care structura unui asemenea compus nu poate fi redată în mod *satisfăcător* prin structuri clasice (legături covalente simple, duble, triple chiar); această structură canonică implică şi un anumit caracter de orto-chinometan pentru nucleul benzenic care poate explica oarecum culoarea galbenă aurie-oranj. Participarea la rezonanţa moleculei iaşinonei (370) a structurii canonice, limită (370_5) poate justifica şi caracterul de 1,3-dipol a iaşinonei pe care în prezent sperăm să-l surprindem sub forma cicloadducţilor cu dipolarofili diferiţi; deocamdată rezultatele nu sînt finalizate:



370_5

Reactivitatea chimică a iaşinonelor de tip (364) respectiv (370) a fost evidenţiată prin transformarea în sărurile de 1,3-ditioliu corespunzătoare: bisulfat, clorură, bromură. Reacţia este un model de transformare în funcţie de pH a iaşinonei în sare de ditioliu şi invers; din acest motiv socotim că aceste combinaţii pot fi utlizate în chimia analitică în calitate de indicatori acido-bazici. Iată un exemplu de interconversie între un bisulfat de 1,3-ditioliu şi iaşinonă:



371

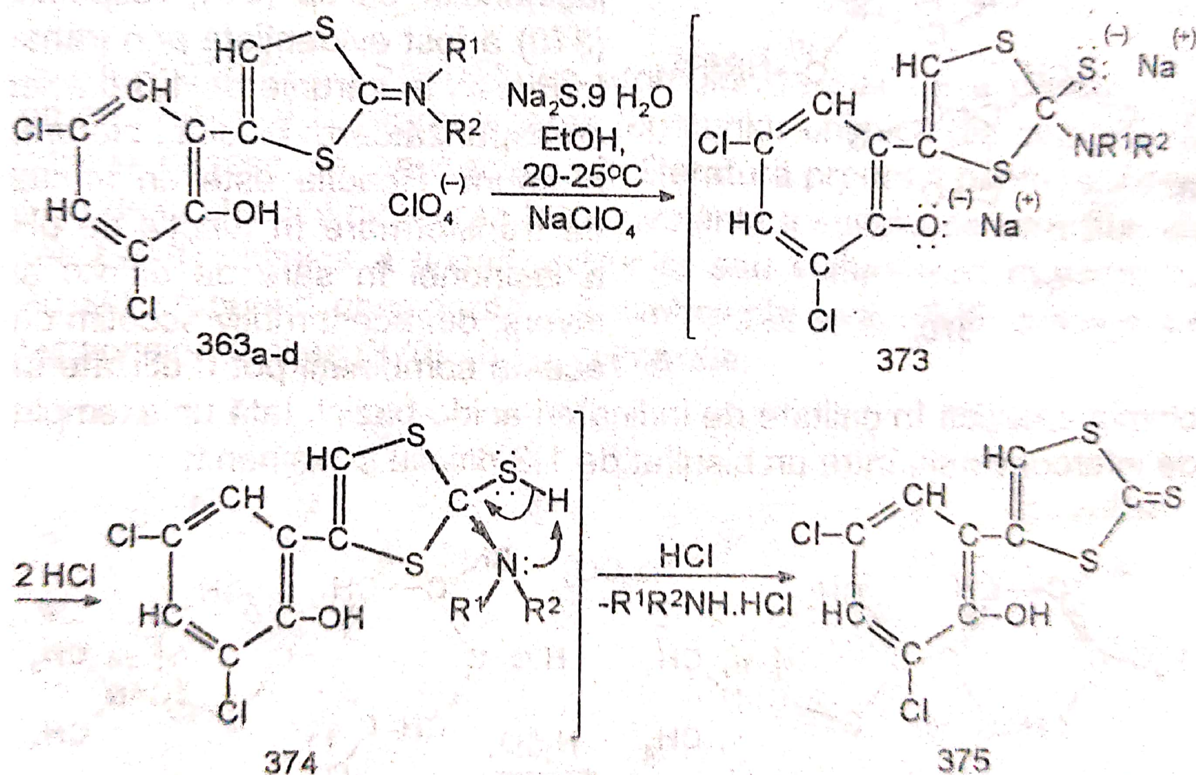
372

bisulfat de /4–(5–bromo–2–hidroxi–4–metilfenil)–1,3–ditiol–2–iliden/ dimetilamoniu sau
bisulfat de 2–dimetilamino–4–(5–bromo–2–hidroxi–4–metilfenil)–1,3–ditioliu
SULFATUL IAŞINONEI 941

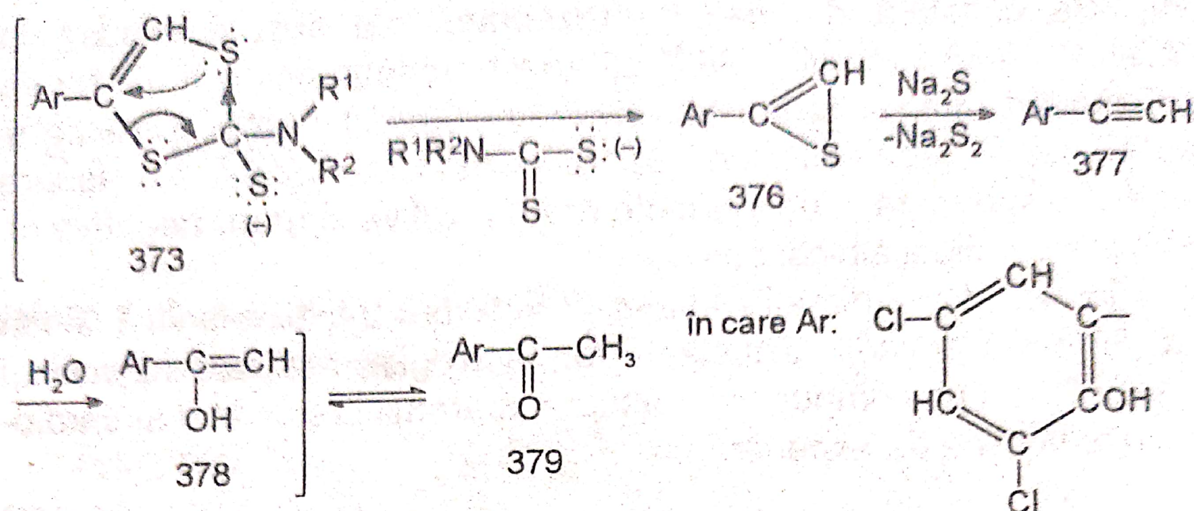
anhidroxidul de 4–(5–bromo–2–hidroxi–4–metilfenil)–1,3–ditiol–2–iliden/ dimetilamoniu
IAŞINONA 941

Denumirile greoaie pentru cele două combinaţii propunem să le înlocuim cu cele subliniate care sînt mult mai comode şi care, repet, sînt acordate în onoarea oraşului nostru, IAŞI, în care au fost sintetizate.

O reacţie care a fost realizată de noi a fost acţiunea sulfurii de sodiu asupra percloraţilor ($363_{a\text{-}d}$) care conduce în soluţie alcoolică la tamperatura camerei în decurs de o oră, sub agitare viguroasă la o soluţie roşie; se diluează cu un volum dublu de apă, se filtrează de eventuale impurităţi şi se acidulează cu HCl concentrat obţinîndu-se tritiona (375) într-o reacţie care este raţionalizată în schema de mai jos, via (373) şi (374):

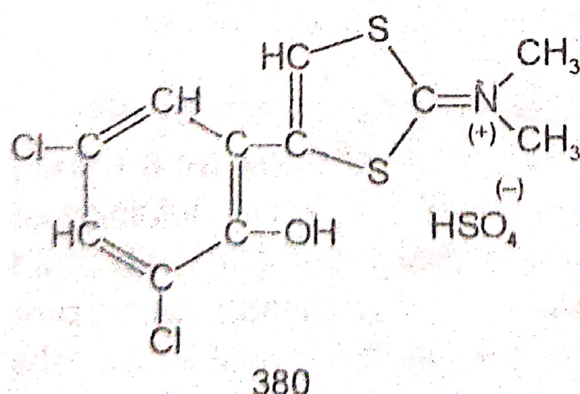


O comportare interesantă am constatat-o cînd reacţia de mai sus a fost realizată în condiţii mai energice de temperatură şi anume la refluxarea alcoolului etilic cînd, la acidulare, rezultă un compus care în mod surprinzător nu conţine sulf în moleculă. Produsul rezultat, acelaşi fiind în toate cazurile de sare $363_{a\text{-}d}$, s-a dovedit a fi 3' şi 5'-dicloro-2'-hidroxiacetofenone (379) după un mecanism pe care l-am propus în 1986[192]:



După consultarea literaturii de specialitate constatăm că acesta reprezintă primul exemplu de desulfurare a sărurilor de 1,3-ditioliu de către sulfura de sodiu datorită, cel mai probabil faptului că aceasta are capacitatea de a se transforma în polisulfură de sodiu. Studiile arată că reacţia poate fi utilizată cu succes şi în cazul sărurilor de ditioliu substituite în poziţia 5 cînd se obţin alchil-fenilcetonele corespunzătoare[192].

Datărită solubilităţii parţiale în apă a bisulfatului de 2-dimetil-amino-4-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1,3-ditioliu (380) s-a determinat, în soluţie apoasă de concentraţie 5%, activitatea antimicrobiană asupra unui număr de 5 tupini de microorganisme:



Determinările efectuate prin metoda difuziometrică cu cilindri din oţel inoxidabil iar ca mediu de cultură s-a folosit geloza simplă şi mediul Sabouraud pentru *Candida albicans*. Citirea rezultatelor s-a făcut după 48 ore de incubare în termostat la temperatura de +37°C constatîndu-se valori în mm de inhibiţie a creşterii următoarelor microorganisme (valorile se dau în paranteză): *Stafilococ auriu Oxford* (20 mm), *Echerichia coli* (25 mm), *sarcina lutea* (30 mm), *bacilul subtilis* (23 mm), *candida albicans* (28

mm). Se constată din datele prezentate mai sus şi expuse în brevetul obţinut în anul 1986[188] că acest compus poate fi utilizat ca dezinfectant, antiseptic chimioterapic conservant pentru alimente şi medicamente, substanţa fiind activă în mod remarcabil atît asupra bacteriilor sporulate şi nesporulate gram-pozitive şi gram-negative cît şi asupra candidei albicans.

Clorura de 2-dimetilamino-4-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1,3-ditioliu (381) s-a dovedit în testările farmacologice realizate în acelaşi an 1986[186] a fi un compus activ asupra aparatului respirator şi cardiovascular la cîine de experienţă.

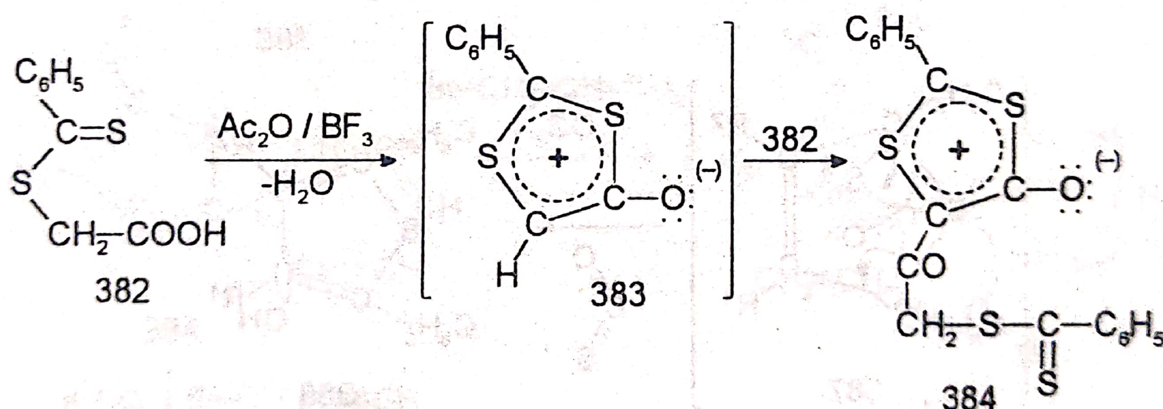
381

Sîntem convinşi că testările farmacologice care se realizează în prezent vor aduce noi date încurajatoare privind activitatea biologică a derivaţilor iaşinonelor sintetizate în laboratorul nostru.

IV
ALŢI COMPUŞI MEZOIONICI CONŢINÎND SULF

IV.1. 1,3-ditiol-4-one mezoionice (anhidro hidroxizi de 4-hidroxi-1,3-ditioliu)

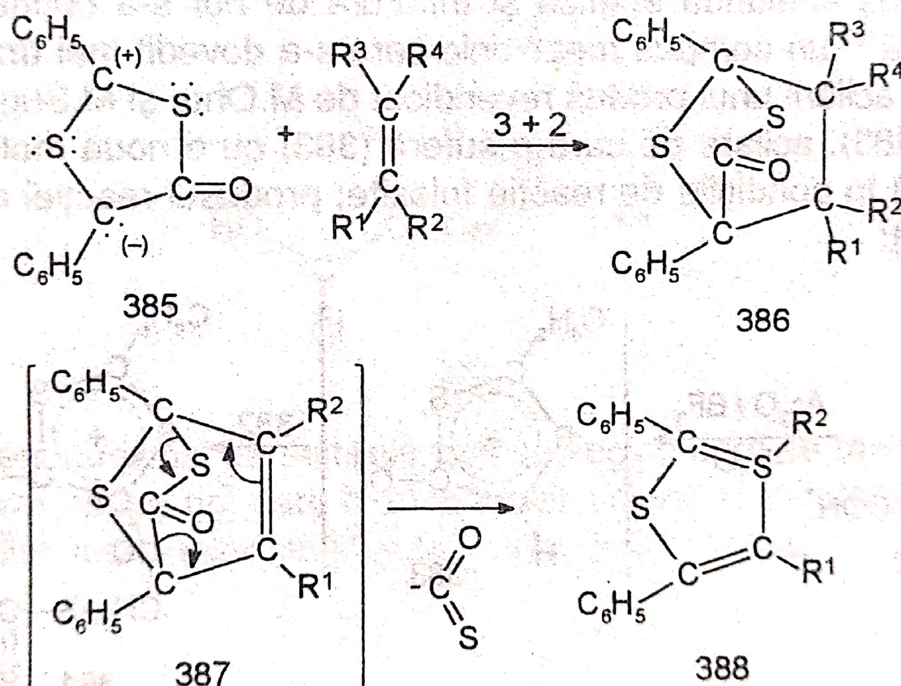
Prin deshidratarea acidului tiobenzoiltioglicolic (382) cu un amestec de anhidridă acetică şi triflorură de bor s-a obţinut pentru prima dată[193] un compus mezoionic care s-a dovedit mai tîrziu[194] a fi produs al acilării unui produs revendicat de M.Ohta şi M.Sugiyama în 1965[193] (383), acilare pe care o suferă (383) cu o nouă moleculă de acid (382) în condiţiile de reacţie folosite; produsul reacţiei discutate este (384):



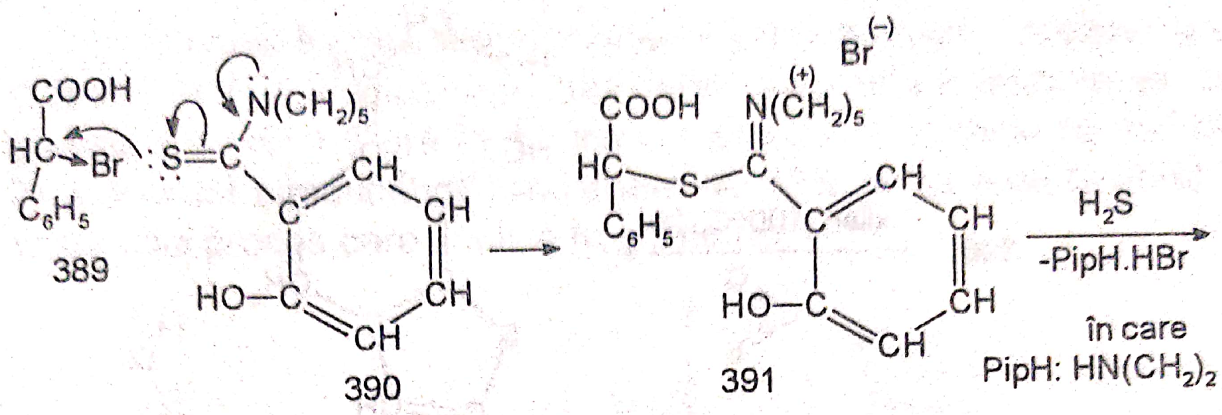
Se revine să arătăm că o contribuţie decisivă în acest sens, pentru a se sintetiza compusul (383), nesubstituit în poziţia 5 a heterociclului ditiolic, a adus-o profesorul H.Gotthardt şi şcoala sa[195] care, din 1986 a publicat numeroase lucrări în domeniul compuşilor mezoionici conţinînd sulf, oxigen în heterociclu. Heterociclocondensarea axcidului (382) cu amestec de anhidridă acetică şi trietilamină la 0-10°C conduce la produsul (383) ca un solid cu p.t.113-115°C, compus care este sensibil la umiditate. H.Gotthardt şi H.Christi[195] prepară compusul mezoionic care are în poziţia 5 un rest fenil (385)

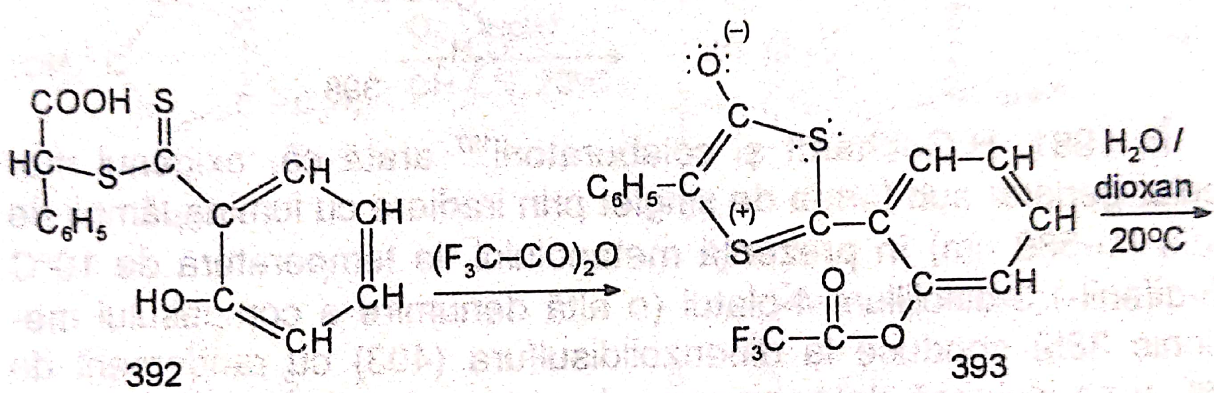
care este un solid cu p.t.150-151°C sub forma unor ace de culoare violet închis cu moment de dipol de 4,96 D, ceea ce este în acord cu valorile obţinute în alte cazuri de compuşi mezoionici.

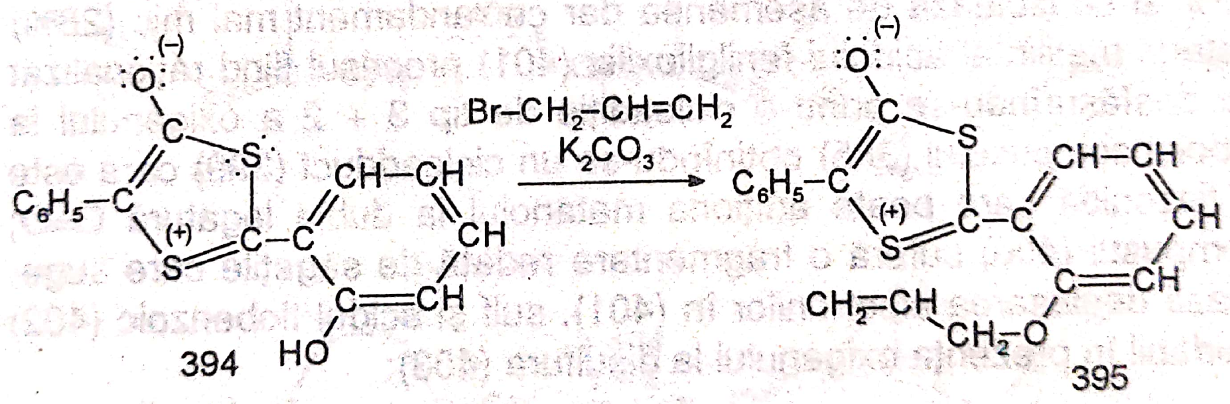
Produsul (385) s-a dovedit în dipol 1,3 reactiv faţă de dipolarofili cu dublă legătură cum sînt: alchene simple, ciclopentena, norbornen, norbornadienă, esteri dimetilici ai acidului maleic şi fumaric, cinamatul de metil, dibenzoiletine, N-fenilmaleinimida şi acenaftenul; s-au izolat cu randament bun cicloadducţii corespunzători (386) în timp ce folosind dipolarofili cu triplă legătură intermediarii respectivi suferă, fără a fi izolaţi, o cicloreversie eliminîndu-se COS conducînd la derivaţii de tiofen (388) via (387):

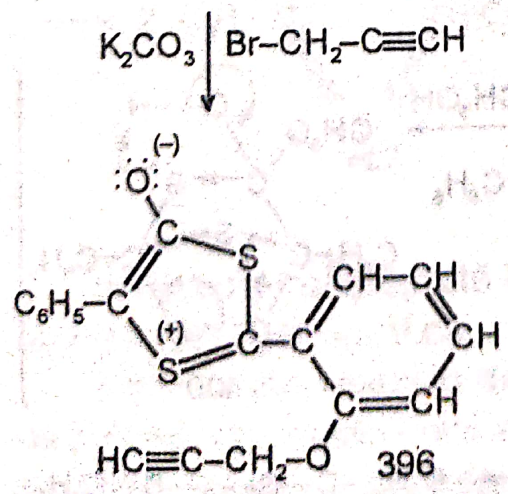


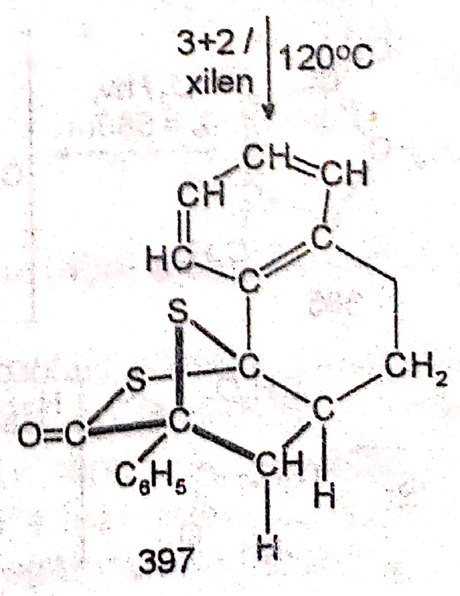
În 1981, H.Gotthardt şi O.M.Huss[196] sintetizează 2 compuşi mezoionici din această clasă (395) şi (396) care, posedînd dipolarofilul în aceeaşi moleculă a compusului mezoionic reacţionează ca în schema de mai sus, cel cu dublă legătură conduce cu randament de 90% la cicloadductul corespunzător unei cicloadiţii 1,3-dipolare intramoleculare (397) iar cel cu restul propargilic în moleculă (396) conduce prin eliminarea oxisulfurii de carbon la derivatul policiclic de tiofen (398) probabil prin intermediar de tipul (387). Autorii au realizat sintezele de mai sus după reacţii:

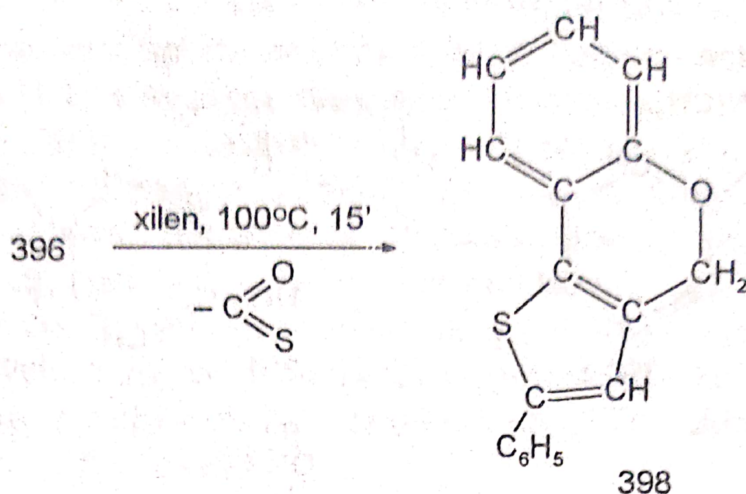

389
390
391
H_2S
-PipH.HBr
în care
PipH: $HN(CH_2)_2$


392
$(F_3C-CO)_2O$
393
H_2O /
dioxan
20°C

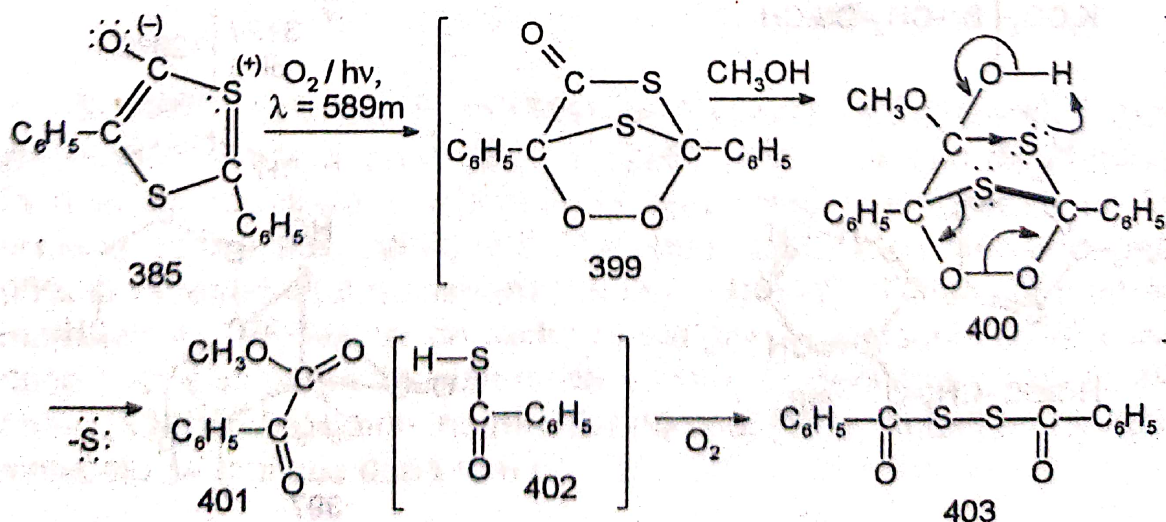

394
$Br-CH_2-CH=CH_2$
K_2CO_3
395


K_2CO_3
$Br-CH_2-C\equiv CH$
396

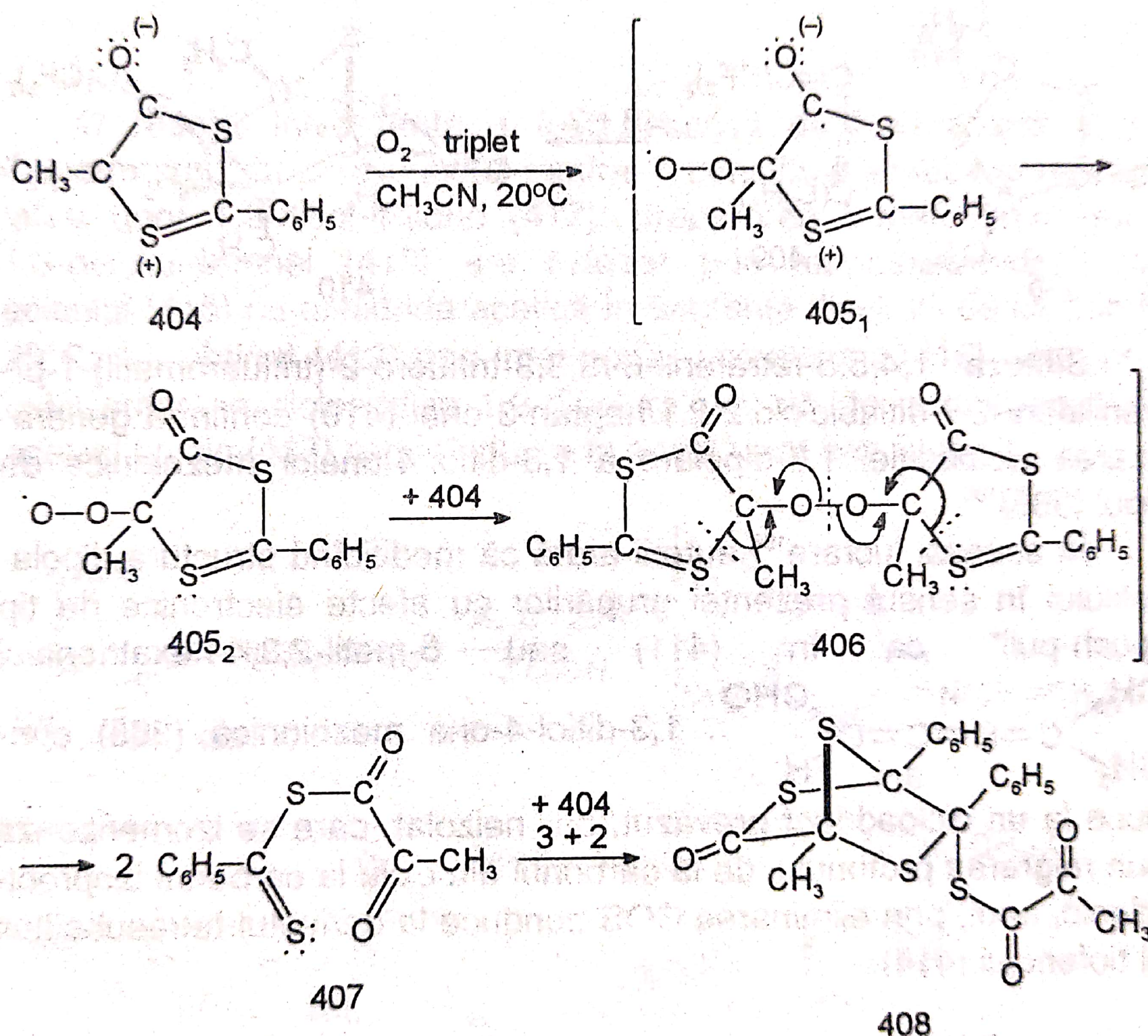

3+2 /
xilen
120°C
397



În 1981, H.Gotthardt şi colaboratorii[197] arată că, oxigenul molecular generat sub formă de singlet prin iradiere cu lumina lămpii de sodiu (λ=589 nm) în prezenţă metanolului, la temperatura de 10°C 2,5-difenil-1,3-ditiolilium-4-olatul (o altă denumire a compusului mezoionic 385) conduce la dibenzoildisulfura (403) cu randament de 99% şi se izolează de asemenea dar cu randament mai mic (28%) esterul metilic al acidului fenilglioxilix (401) procesul fiind raţionalizat ca desfăşurîndu-se printr-o cicloadiţie de tip 3 + 2 a oxigenului la dipolul compusului (385) obţinîndu-se un cicloadduct (399) care este o tiazonidă care poate adiţiona metanolul la dubla legătură C=O; compusul (400) suferă o fragmentare redată de săgeţile care sugerează deplasarea electronilor în (401), sulf şi acidul tiobenzoic (402) oxidabil în prezenţa oxigenului la disulfura (403):



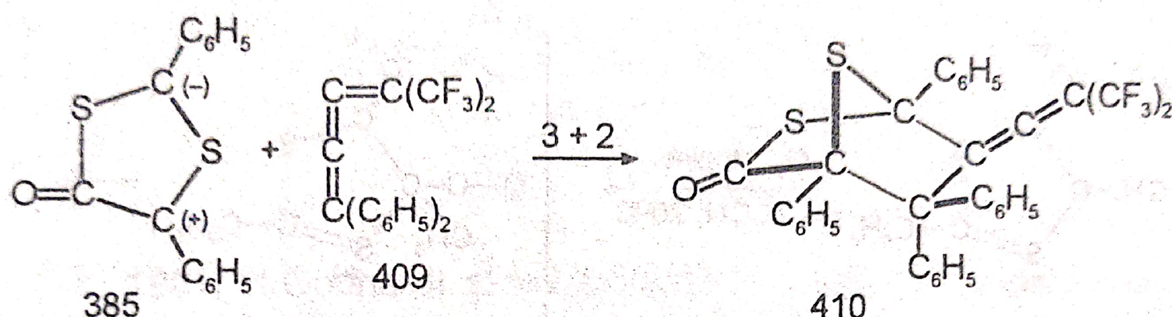
În aceeaşi lucrare autorii remarcă o comportare neobişnuită cu 2-fenil-5-metil-1,3-ditioliliu-4-olatul (404) care, după barbotarea oxigenului timp de 1,5 ore în soluţia compusului mezoionic de mai sus în acetonitril conduce cu randament de 45% la un produs (408) în urma unui proces care implică în ultima fază.



Structura neaşteptată a cicloadductului (408) a fost dovedită prin analiza roentgenografică.

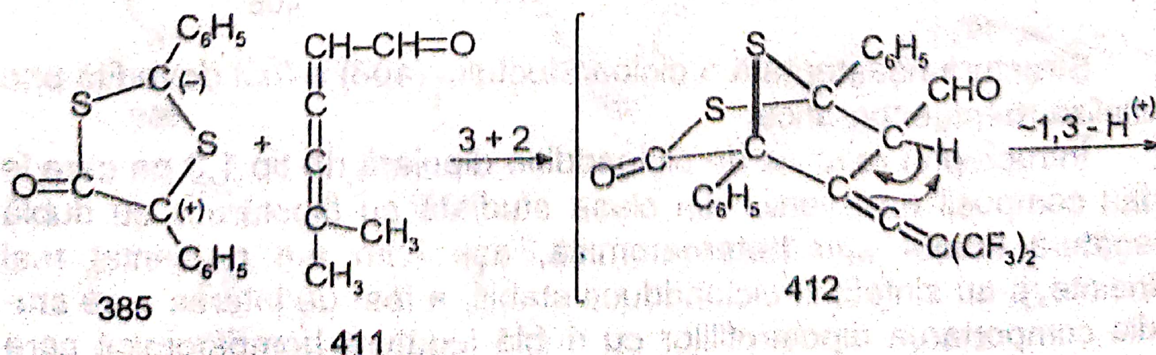
Întrucît prin reacţiile de cicloadiţie dipolară de tip 1,3 pe care le dau compuşii mezoionici din clasa studiată cu dipolarofili cu dublă legătură homo- sau heteroatomică, aşa cum am prezentat mai înainte, s-au sintetizat cicloadducţi stabili, a fost de interes a se studia comportarea dipolarofililor cu dublă legătură homoatomică care

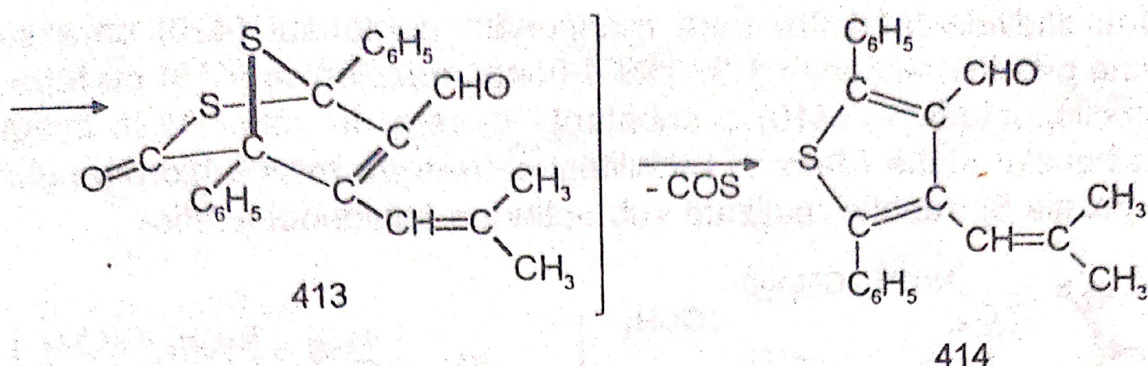
face parte din sistem trienic cumulat față de (385); prin încălzirea lui (385) cu 5,5,5-trifluoro-1,1-difenil-4(trifluorometil)-1,2,3-pentatriena (409) în toluen la fierberea acestuia în decurs de 15 ore se obțin cicloadductul (410) sub forma unor cristale incolore cu randament de 70%:



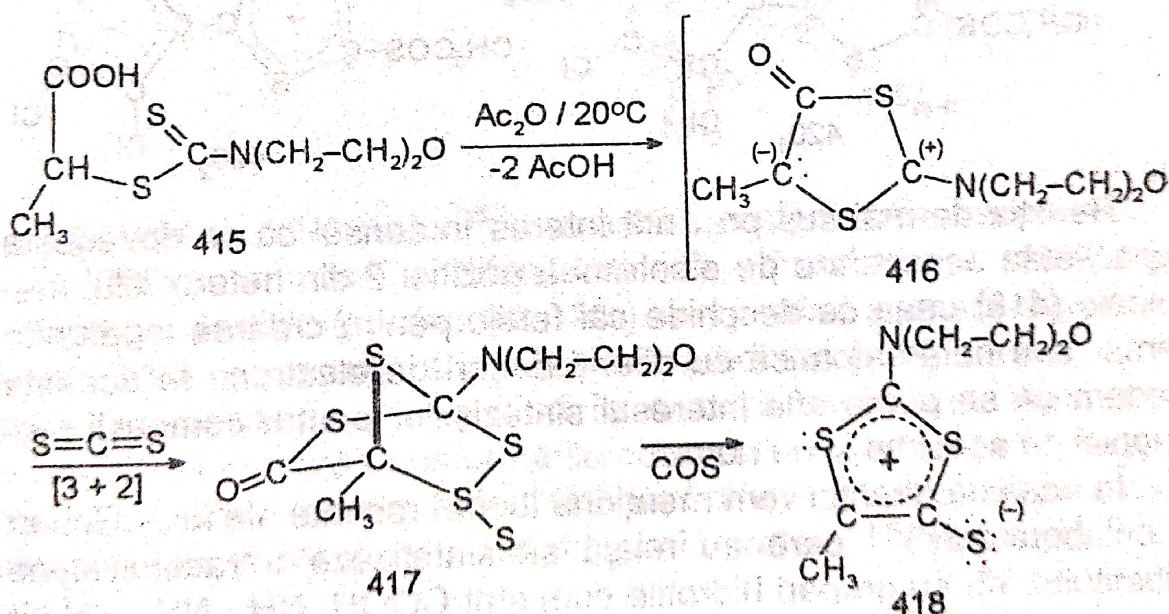
Sinteza 1,4,5,5-tetrafenil-6-/3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)-1-pr-peniliden/-2,7-ditiabiciclo/2.2.1/heptan-3-onei (410) confirmă generalizarea cicloadiției 1,3-dipolare a 1,3-ditiol-4-onelor mezoionice de tipul (385)[198].

În aceeași lucrare[198] autorii arată că modificînd structura dipolarofilului în sensul prezenței grupărilor cu efecte electronice de tip „push-pull" ca în (411) sau 5-metil-2,3,4-hexatrienalul $(CH_3)_2C=C=C=C(CHO)H$, 1,3-ditiol-4-ona mezoionică (385) conduce la un cicloadduct prevăzut, dar neizolat, care se izomerizează prin migrarea protonului de la carbonul din ciclu la carbonul izopropilidenic, apoi, prin eliminarea COS conduce la derivatul tetrasubstituit al tiofenului (414):



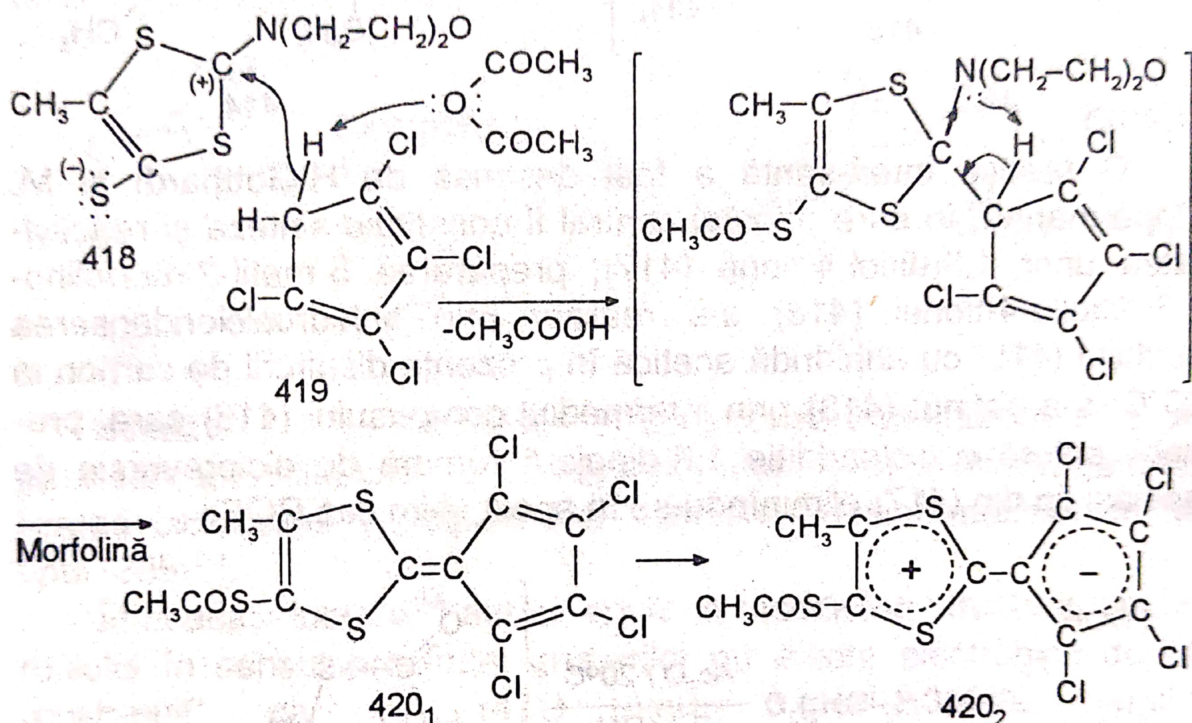


O reacţie interesantă a fost descrisă de H.Gotthardt şi M. Oppermann[199] în care punctul central îl constituie sinteza şi reactivitatea unor 1,3-ditiol-4-tione (417); prepararea 5-metil-2-morfolino-1,3-ditioliu-4-tionei (413) s-a realizat prin anhidrociclondensarea acidului (415) cu anhidridă acetică în prezenţa disulfurii de carbon la 20°C: s-a obţinut (413) prin intermediul compusului (416) care, probabil suferă o cicloadiţie 1,3-dipolară urmată de cicloreversie de acelaşi tip din (417) eliminîndu-se în acest ultim caz COS:



Interesul pentru sinteza derivaţilor de tetratiafulvalentă, donorul consacrat de electroni pentru realizarea complecşilor cu transfer de sarcină de tipul „metalului organic" este mobilul prin care H.Gotthardt şi M.Oppermann, în lucrarea analizată aici, sintetizează derivaţi de

1,4-ditiafulvalentă dintre care menţionăm compusul (420) care se obţine prin interacţiunea 1,3-ditiol-4-tionei mezoionice (418) cu tetraclorocilopentadiena (419) o substanţă extrem de sensibilă la acţiunea bazelor slabe (datorită mobilităţii extrem de mari a hidrogenului din poziţia 5), reacţie realizată sub acţiunea anhidridei acetice:



Reacţia de mai sus prezintă interes în sensul că se dovedeşte capacitatea acceptoare de electroni a poziţiei 2 din heterociclul mezoionic (418) ceea ce deschide căi fertile pentru crearea legăturilor homo- sau heteroatomice cu diferiţi donori de electroni; în aceasta credem că se poate afla interesul sinteziştilor pentru compuşii mezoionici de acest tip şi nu numai.

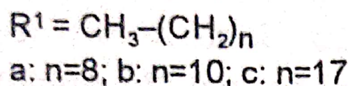
În această direcţie vom menţiona lucrări recente ale lui A.Robert şi colaboratorii[200,201] care au reuşit să sintetizeze tetratiafulvalene substituite atît cu grupări hidrofile cum sînt COOH, NH_2, NH_2, SH cît şi cu grupări lipofile cum ar fi CH3-$(CH_2)_n$ în care n=8, 10, 17; substanţa de plecare o constituie 2-piperidino-1,3-ditiol-4-tiona mezoionică (421) care, în poziţia 5 posedă un rest alchil cu lanţ lung de atomi de carbon (gruparea lipofilă), reacţii care sînt raţionalizate în schema de mai jos:

421a–c

$Br-(CH_2)_4-Br$

422

1. $NaBH_4$ / EtOH; 2. $H^{(+)}$



→ 2 423

Cl_3COOH
-2 EtOH

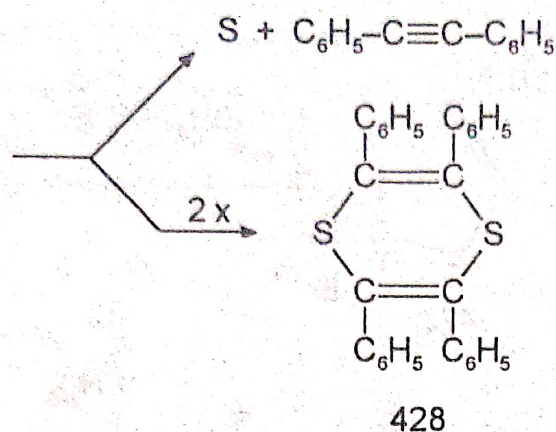
424

1. NaN_3; 2. $P(OCH_3)_3$; 3. HCl; 4. NaOH

425a–c

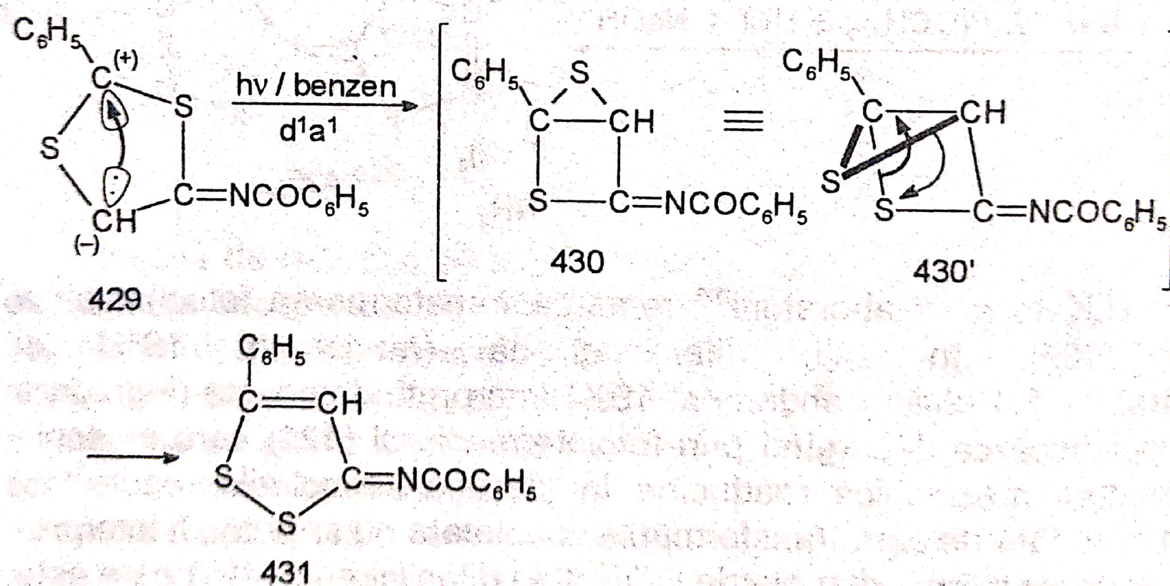
H.Kato şi colaboratorii[202] remarcă transformarea fotochimică a lui (385), în sulf, difenilacetilenă (randament 16%) şi tetrafenil-1,4--ditiin (randament 19%) interpretînd această degradare fotochimică ca decurgînd prin fotointermediarul (426) care ar anula structura mezoionică readucînd în discuţie simbolurile reactivităţii chimice fără de care transformările constatate nu ar putea fi interpretate; acest intermediar pierde COS dînd difeniltiirenul (427) care este un precursor al difenilacetilenei dar şi al tetrafenil-1,4-ditiinului (428):

385 —hν / benzen→ [426 —- COS→ 427]



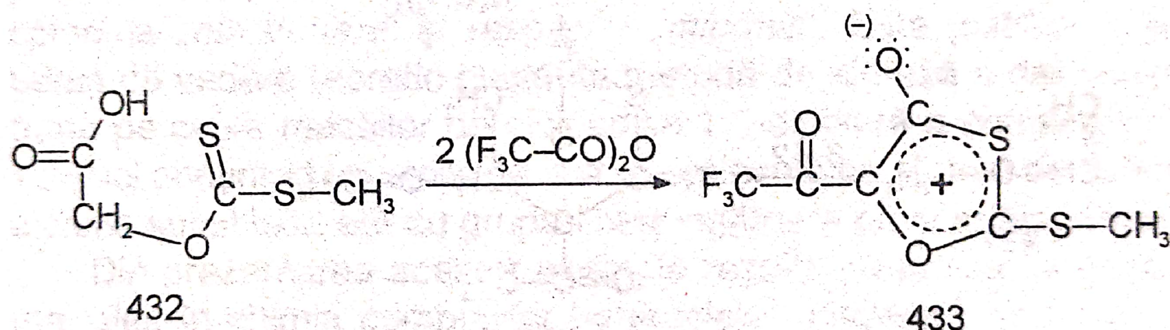
O reacţie similară care include eliminarea sulfului dintr-un intermediar tiirenic am prezentat-o la pagina 183 în cazul iaşinonelor care suferă o reacţie de desulfurare sub acţiunea sulfurii de sodiu.

Interesantă este transformarea 1,3-ditiol-4-iminei mezoionice (429) prin iradiere în soluţie benzenică, realizată de H.Kato şi colaboratorii în anul 1972[203]:

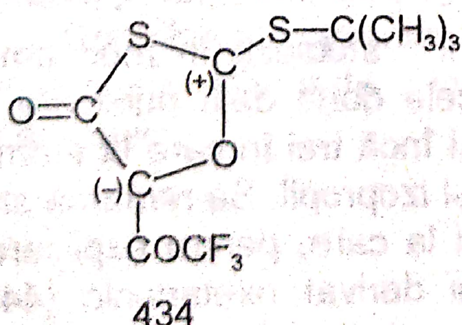


IV.2. 1,3-oxatiol-4-one mezoionice (anhidrohidroxizi de 4-hidroxi-1,3-oxatioliu sau 1,3-oxatioliliu-4-olaţi)

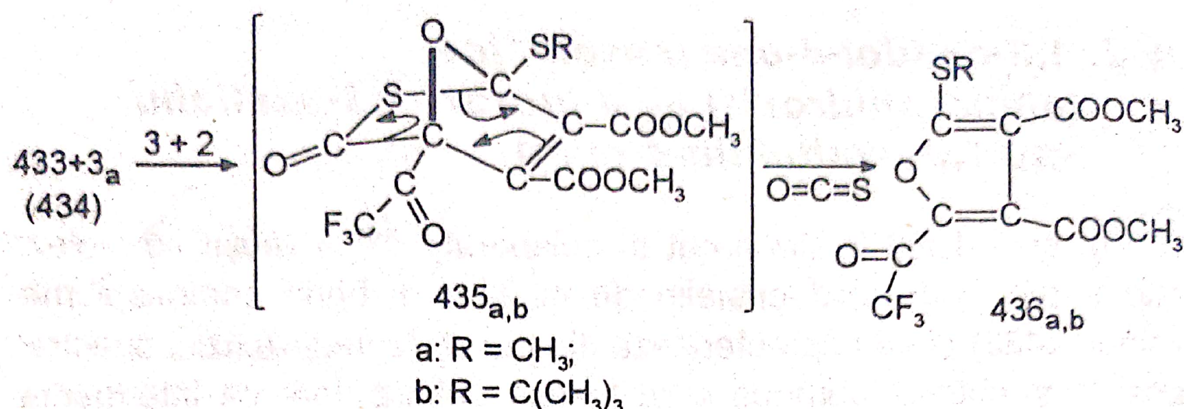
În anul 1982 H.Gotthardt şi colaboratorii[204] a reuşit să izoleze sub forma unui solid cristalin de culoare galbenă compusul mezoionic (433) şi să-l caracterizeze din punct de vedere fizic, spectral, analitic şi chimic, compus care fusese obţinut doar ca intermediar neizolabil încă din 1978[205,206] Anhidroheterociclocondensarea acidului metiltio (tiocarbonilоxi) acetic (432) s-a realizat sub acţiunea anhidridei trifluoroacetice la temperatura de -10°C în eter; s-a folosit un raport molar acid/anhidridă = 1/2, 17; randamentul procesului a fost de 65% în produs pur recristalizat din benzen/n-hexan:



Autorii au obţinut cu un randament ceva mai redus 40% şi anhidro hidroxidul de 4-hidroxi-2-tbutiltio-5-trifluoroacetil-1,3-oxatioliu (434) prin anhidroheterociclizarea acidului corespunzător:

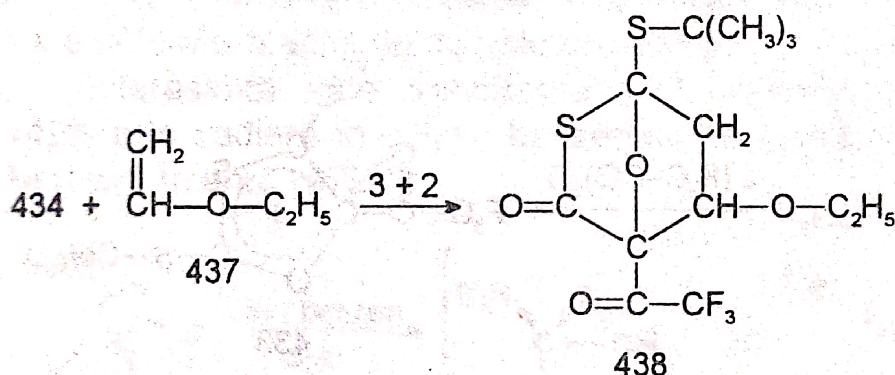


Noii compuşi mezoionici reacţionează cu alchine activate prin grupări atrăgătoare de electroni cum este esterul dimetilic al acidului acetilendicarboxilic conducînd prin schemele consacrate ale reacţiilor de cicloadiţie 1,3-dipolare şi cicloreversie de acelaşi tip la derivatul tetrasubstituit al furanului (436):



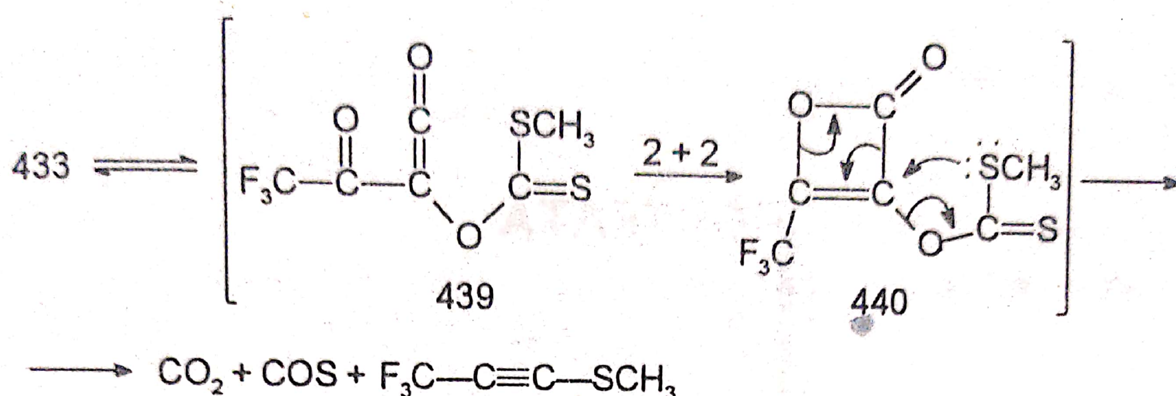
a: R = CH_3;
b: R = $C(CH_3)_3$

Ca şi în alte cazuri, dipolarofilul cu dublă legătură etil-vinileterul (437) folosit în reacţia de cicloadiţie 1,3-dipolară cu (434) conduce la ciloadductul (438) izolat sub forma unui solid cu p.t.74-76°C care a putut fi caracterizat:



După schema de mai înainte, autorii au sintetizat 15 derivaţi de furan[206] utilizînd în calitate de dipolarofil pe lîngă esterul (3_a) esterul metilic al acidului propiolic, fenilpropioloc, acetil-fenilacetilena, dibenzoilacetilena.

În 1985, H.Gotthardt şi colaboratorii[207] studiază în mod amănunţit 5 1,3-oxatiol-4-one mezoionice, cele două deja publicate în lucrarea analizată anterior (433 şi 434) şi încă trei în care la atomul de sulf exociclic se află resturile etil, alil şi izopropil. Se remarcă studiul termolizei noilor compuşi mezoionici la care, pentru explicarea degajării CO_2 se admite formarea unui derivat oxetanonic (440) printr-o cicloadiţie de tip 2+2 dintre izomerul de valenţă (439) al lui (433) care este o cetenă şi gruparea carbonilică aflată în aceeaşi moleculă:



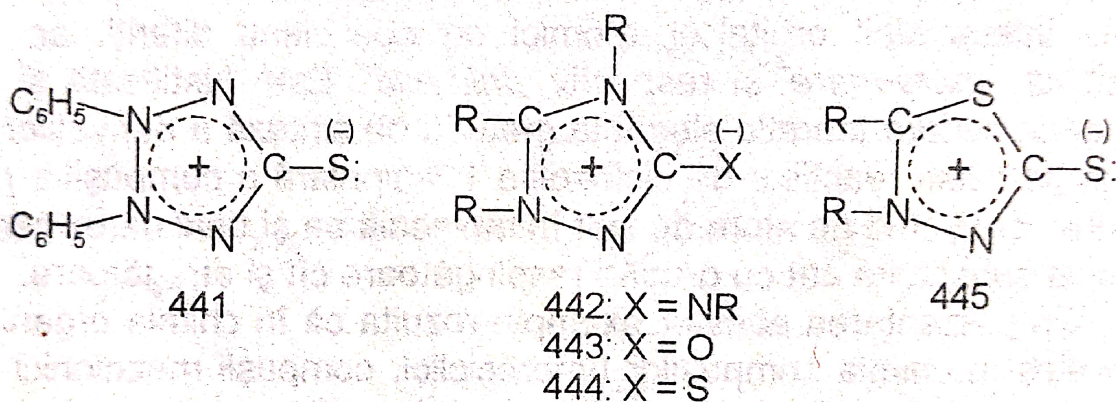
Datorită înaltei regioselectivităţi şi specificităţii observate în cazul cicloadiţiilor 1,3-dipolare ale 1,3-oxatiol-4-onelor mazoionice la alchinele nesimetrice, în lucrarea publicată de asemenea în anul 1985[208] H.Gotthardt şi U.Feist remarcă explicarea acestui fenomen cu ajutorul calculelor de orbitali moleculari după care, conform principiului interacţiunii orbitalilor atomici cu coeficienţi diferiţi, se vor combina „*mare-mare*" şi respectiv „*mic-mic*". Este justificată şi din punct de vedere teoretic eleganta metodă de sinteză a derivaţilor de furan pe calea reacţiilor de cicloadiţie 1,3-dipolară a compuşilor mezoionici conţinînd un atom de sulf în moleculă ca şi unul de oxigen la alchine substituite atît cu grupări respingătoare cît şi atrăgătoare.

Din prezentarea acestor exemple rezultă că în chimia organică, mai ales în chimia compuşilor heterociclici, compuşii mezoionici reprezintă un capitol special atît din punct de vedere al sintezelor prin care aceştia se prepară ca „indivizi" chimici propriu-zişi, cît şi din punct de vedere al reactivităţii lor chimice dovedindu-se valoroase substanţe de plecare pentru obţinerea compuşilor organici de mare interes practic, farmacologic în special.

Contribuţia prezentă se vrea un mic sprijin al acelora care doresc să afle date privind sinteza şi reactivitatea compuşilor mezoionici.

POSTFAȚĂ

Cu toate că de la sintetizarea primului compus mezoionic -DEHIDRODITIZONA (441) - de care E.Fischer și E.Besthorn[209] a trecut mai mult de o sută de ani, se poate spune că abia în zilele noastre interesul pentru această categorie de compuți heterociclici cunoaște o adevărată dezvoltare[210-218]:



441

442: X = NR
443: X = O
444: X = S

445

Lucrarea lui M.Busch și E.Hedwig[7] constituie, la începutul secolului al douăzecilea, o contribuție de pionierat în studierea sintezei și reactivității chimice ale heterociclurilor cu trei atomi identici (422-444) sau diferiți (445) pentru care de abia în 1938 A. Schönberg[6] propune structuri dipolare de tipul (3), (441-445). Contribuția decisivă la introducerea termenului de *MEZOIONIC* (simplificarea cuvintelor „mezomer" și „ionic" prin unirea acestora) o au W.Baker, W.Ollis și V.D.Poole[1] care propun *„compus mezoionic se denumește acel compus organic pentru care nu poate fi redată în mod satisfăcător o singură structură covalentă sau dipolară și care posedă un sextet electronic la nivelul celor 5 atomi din heterociclu"*. Descoperirea SIDNONELOR de către J.C.Earl și A.W.Macney în 1935[3], a MÜNCHNONELOR de către R.Huisgen și colaboratorii în 1964[31] ca

şi IAŞINONELOR în 1987[188] reprezintă etape distincte în studierea compuşilor mezoionici organici. Compuşii mezoionici prezentaţi în monografia de faţă servesc ca excelenţi precursori pentru „arhitectura" multor compuşi heterociclici care posedă nu doar 5 atomi ci 6, 7, 8, 9, şi chiar 10 atomi: procedeul de cicloadiţie-cicloreversie 1,3-dipolară este util în sinteză.

BIBLIOGRAFIE

1. W.Baker, W.D.Ollis and V.D.Poole, J.Chem.Soc. 307 (1949).
2. E.Akermann, Die Pharmazie, **22**, 537 (1967).
3. J.C.Earl and A.W.Mackey, J.Chem.Soc., 899 (1935).
4. R.A.Eade and J.C.Earl, J.Chem.Soc., 591 (1946).
5. A.Nickon and E.F.Silversmith, "Organic Chemistry –The Name Game. Modern Coined Terms and Their Origins" Pergamon Press, New York, Oxford, Beijind, Frankfurt, p.116 (1987).
6. A.Schönberg, J.Chem.Soc., 824 (1938).
7. H.Busch und E.Hedwig, Chem.Ber. **28**, 2635 (1895).
8. J.Hamer and A.Macaluso, Chem.Rev. **64**, 473 (1964).
9. W.D.Ollis, S.P.Stanforth and C.A.Ramsden, Tetrahedron, **41**, 2239 (1985).
10. W.D.Ollis and C.A.Ramsden "Meso-Ionic Compunds" in A.R.Katritzky Ed. "Advances in Heterocyclic Chemistry", **19**, 1 (1976).
11. E.Tighineanu, Teza de doctorat, Centrul de Chimie organică "C.D.Nenițescu", București, 1978.
12. E.Tighineanu, F.Chiraleu and D.Răileanu, Tetrahedron, **36**, 1385 (1980).
13. H.Petride and D.Răileanu, Rev.Roum.Chim., **33**, 729 (1988).
14. T.Kamitani, Y.Saito, T.Teraji, Patent Japonia 7026092 cf. C.A.**74**: P 13160e (1971).
15. D.P.Cameron and E.N.Wiseman, J.Med.Chem. **11**, 820 (1968).
16. R.Pütter, G.Wolfrum, Patent RFG 106521 Ref.Jurn.Khim. 1961 21 L 247
17. Bayer AG Farbenfabriken Patent Anglia 823001 C.A. **54**, 8854 (1960).
18. W.Baker, W.D.Ollis and V.D.Poole, J.Chem.Soc, 1542 (1950).
19. C.Singhal and V.Popoff, J.Heter.Chem., **5**, 217 (1968).
20. V.G.Yashunschii, L.E.Holodov, J.Org.Khim., **32**, 3661 (1962).

21. F.H.C.Stewart, J.Chem.Soc., 58 (1963).
22. F.H.C.Stewart, J.Chem.Soc., 2099 (1963).
23. M.Ohta and M.Masaki, Bull.Chem.Soc.Japan, **33**, 1392 (1960).
24. N.Suciu, Stud.Cercet.Chim. **16**, 117 (1968).
25. J.P.E.Simpson, J.Chem.Soc., 95 (1946).
26. W.Baker and W.D.Ollis, Quart.Rev. **11**, 15 (1957)
27. A.R.Katritzky and J.M.Lagowski NChemistry of the Heterocyclic N-Oxides" Academic Press, New York, 1971.
28. H.Hill, C.Sutton and F.Longuett-Higgins, J.Chem.Phys., **46**, 244 (1949).
29. S.Petersen and H.Heitzer, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., **9**, 67 (1970).
30. R.M.Moriarty, R.Mukherjee, O.L.Chapman and D.R.Eckroth, Tetr.Letters, 397 (1971).
31. R.Huisgen, H.Gotthardt, H.O.Bayer und F.C.Schaefer, Angew.Chem. **76**, 185 (1964).
32. V.G.Yashunskii, V.F.Vasilieva, Yu.N.Scheinker, Jur.Khim.Obshch. **29**, 2712 (1959).
33. F.H.C.Stewart, Chem.Rev. **64**, 129 (1964).
34. F.-J.Mais, H.Dickopp, B.Middelhauve, H.-D.Martin, D.Mootz and A.Steigel, Chem.Ber., **120**, 275 (1987).
35. R.Huisgen, Chem.Soc.Special Publication Nr.21, 51 (1967).
36. R.Huisgen, Angew.Chem. **75**, 604 (1963).
37. W.H.Edgerton, Patent SUA 2916495/08.12.1959/cf.C.A. **54**: 5694 (1960).
38. J.M.Tien and I.M.Hunsberger, J.Am.Chem.Soc., **83**, 178 (1961).
39. F.Stansfield, J.Chem.Soc., 4781 (1958).
40. V.F.Vasilieva, V.G.Yashunskii, M.N.Shchukina, Jur.Obsch.Kim., **30**, 698 (1960).
41. V.F.Vasilieva, V.G.Yashunhli, M.N.Shchukina, Jur.Obshch.Kim., **31**, 1501 (1961).
42. V.F.Vasilieva, V.G.Yashunskii, M.N.Shchukina, Jur.Ovshch.Kim., **32**, 1446 (1962).
43. V.G.Yashunskii, V.F.Vasilieva, M.N.Shchukina, Jur.Obshch.Kim., **32**, 3107 (1962).
44. R.Huisgen and A.Eckell, Tetr..Letters, **12**, 1, (1960).

45. R.Huisgen, R.Fleischmann and A.Eckell, Tetr.Letters, **12**, 5 (1960).
46. R.Huisgen, R.Grashey, P.Lauur und H.Leitermann, Angew.Chem. **72**, 416 (1960).
47. J.C.Earl, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas, **75**, 346 (1959).
48. P.Zuman, Coll.Czech.Chem.Commun., **25**, 3265 (1960).
49. W.Baker, W.D.Ollis and V.D.Poole, J.Chem.Soc., 3389 (1950).
50. R.Huisgen, R.Grashey, H.Gotthardt und R.Schmidt, Angew.Chem., **74**, 29, 30 (1962).
51. R.B.Woodward and R.Hoffmann, J.Am.Chem.Soc., **87**, 395 (1965).
52. H.Gotthardt und F.Reiter, Chem.Ber., **114**, 2450 (1981).
53. H.Gotthardt, O.M.Huss und C.M.Weisshuhn, Acta Cryst. **B 38**, 680 (1982).
54. G.Bianchi, C.De Micheli und R.Gandolfi, Angew.Chem., **91**, 781 (1979).
55. H.Gotthardt und F.Reiter, Chem.Ber., **114**, 1737 (1981).
56. H.Ofenberg, NCurs de Fotochimie Organică" Ed.Univ.«Al.I.Cuza» Iași, p.64-93 (1992).
57. I.Zugrăvescu, M.Petrovanu, NCicloadiții 3 + 2 dipolare" Ed.Acad.Rom., p.31-51 (1987).
58. H.Gotthardt und R.Huisgen, Chem.Ber., **101**, 552 (1968).
59. R.Huisgen, H.Gotthardt und R.Grashey, Chem.Ber., **101**, 536 (1968).
60. R.Huisgen, und H.Gotthardt, Chem.Ber., **101**, 839 (1968).
61. R.Huisgen, R.Grashey und H.Gotthardt, Chem.Ber., **101**, 829 (1968).
62. H.Gotthardt, R.Huisgen und R.Knorr, Chem.Ber., **101**, 1056 (1968).
63. R.Destro, E.Erba, L.Forti, D.Pocar and D.Scaracella, Liebigs Ann.Chem., 1377 (1985).
64. F.-J.Mais, H.Dickopp, R.Middelhauve, H.-D.Martin, D.Mootz and A.Steigel, Chem.Ber., **120**, 275 (1987).
65. H.Kato, T.Kobayahi, K.Horie, K.Oguri and M.Moriwaki, J.Chem.Soc.-Perkin Trans. I, 1055 (1993).
66. H.kato, T.Kobayaski, K.Tokue and S.Shirasawa, J.Chem.Soc., -PerkinTrans. I, 1617 (1993).
67. H.Kato, T.Kobayashi, M.Ciobanu, H.Iga and A.Akutu, lucrare prezentată la cel de-al 25-lea Congres de Chimia Heterociclurilor, Tokyo, 1994.
68. M.Hashimoto and M.Obta, Bull.Chem.Soc.Japan., **34**, 668 (1961).

69. K.Hoegerle, Helv.Chim.Acta, **41**, 548 (1958).
70. D.Mackay and L.L.Wong, J.Chem.Soc., Chem.Commun., 621 (1974).
71. J.Sandstrom and I.Wennerbeck, Acta Chem.Scand., **20**, 57 (1966).
72. A.Ya.Lazaris, Jur.Org.Khim.SSSR, **3**, 1856 (1967).
73. R.Grahey, N.Keramaris and M.Baumann, Tetr.Letters, 5087 (1970).
74. A.Ya.Lazaris, A.N.Egorokin, Jur.Org.Khum.SSSR, **8**, 1569 (1972).
75. R.Grahey, M.Baumann and R.Hamprecht, Tetr.Letters, 5083 (1970).
76. G.V.Boyd, and M.D.Harms, J.Chem.Soc.(C), 807 (1970).
77. K.-H.Schenk, Lucrare de diplomă, Universitatea Wuppertal, 1982.
78. H.Gotthardt und K.-H.Schenk, Chem.Ber., **118**, 403 (1985).
79. R.Huisgen, H.Gotthardt und H.O.Bayer, Angew.Chem., **76**, 185 (1964).
80. V.G.Yahunskii i L.E.Holodov, Usp.Khim., **49**, 54 (1980).
81. M.Gotz and K.Grozingen, Tetrahedron, **27**, 4449 (1971).
82. Z.A.Olovanisnikova, B.I.Brianţev, I.S.Sliusarenko i V.G.Yashunskii, Khim.Geter.Soed.1198 (1975).
83. R.A.Altsuler, T.A.Kovalenko, L.E.Holodov, M.K.Polievtov, Khim.-Parm.Jur. 20 (1976).
84. V.G.Yashunskii, O.I.Samoilova, L.E.Holodov, Jur.Obshch.Khim., **34**, 2050 (1964).
85. V.G.Yashunskii, V.S.Fedorovici, Jur.Obshch.Khim., **34**, 3075 (1964).
86. S.A.Zotova, V.G.Yashunskii, Jur.Org.Khim., **1**, 2218 (1965).
87. S.A.Zotova, V.G.Yashunskii, Jur.Org.Khim., **3**, 1889 (1967).
88. Y.Saito, T.Teraji and T.Kamiya, Tetrah.Letters, 2893 (1971).
89. L.E.Holodov i V.G.Yashunskii, Jur.Obsch.Khim., 35, 1551 (1965).
90. P.Brookes and J.Walker, J.Chem.Soc., 4409 (1947).
91. L.B.Kier, L.E.Fox, D.Dhawan and J.W.Waters, Nature, **195**, 818 (1962).
92. M.Negwer "Organisch-chemische Arzneimittel und Ihre Synonyma" Akademie Verlag, Berlin 3576 (1978).
93. B.G.Ugarkar, B.V.Badami and G.S.Puranik, Arch.Pharm. **312**, 977 (1979).
94. C.V.Greco, J.Tobias and L.B.Kier, J.Heter.Chem., 160 (1967).
95. H.U.Daeniker and J.Druey, Helv.Chim.Acta, **45**, 2426 (1962).
96. P.P.Pattananshetti, B.V.Badami and G.S.Puranik, Arch.Pharm., **316**, 334 (1983).

97. H.D.Dakin and R.Wes, J.Biol.Chem., **78**, 91 (1928).
98. R.Knorr und R.Huisgen, Chem.Ber., **103**, 2598 (1970).
99. H.C.Bayer, R.Huisgen, R.Knorr und F.C.Schaefer, Chem.Ber., **103**, 2581 (1970).
100. A.Lawson and D.H.Miles, J.Chem.Soc., 2865 (1959).
101. G.Singh and S.Singh, Tetrah.Letters, 3789 (1964).
102. C.V.Greco, R.P.Gray and V.G.Groe, J.Org.Chem., **32**, 4101 (1967).
103. W.D.Burrows, J.Org.Chem., **31**, 3435 (1966).
104. G.V.Boyd, J.Chem.Soc., Chem.Commun., 1410 (1968).
105. G.V.Boyd and P.H.Wright, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 909 (1972).
106. H.Gotthardt, R.Huisgen and H.O.Bayer, J.Am.Chem.Soc., **92**, 4340 (1970).
107. R.Huisgen, E.Funke, F.C.Schaefer und R.Knorr, Angew.Chem. **79**, 321 (1967).
108. R.Huisgen, H.Gotthardt, H.O.Bayer und F.C.Schaefer, Chem.Ber. **103**, 2611 (1970).
109. R.Huisgen, R.Grashey and E.Steingruber, Tetrah.Letters, 1441 (1963).
110. R.Huisgen, H.Gotthardt and H.O.Bayer, Tetrah.Letters, 481 (1964).
111. H.Gotthardt, R.Huisgen and F.C.Schaefer, Tetrah.Letters, 487 (1964).
112. H.Gotthardt und R.Huisgen, Chem.Ber. **103**, 2625 (1970).
113. H.Gotthardt and B.Christi, Tetrah.Letters, 4751 (1968).
114. R.Knorr, R.Huisgen und G.K.Staudinger, Chem.Ber., **103**, 2639 (1970).
115. C.A.Maryanoff, C.B.Kharash, I.J.Turchi, E.R.Corey and B.E.Maryanoff, J.Org.Chem., **54**, 3790 (1989).
116. A.Padwa "New Synthetic Methods" vol.5, Verlag Chemie, New York, p.25 (1979).
117. A.Padwa, H.L.Gingrich and R.Lim, Tetrah.Letters, 3419 (1980).
118. A.Padwa, H.L.Gingrich and R.Lim, J.Org.Chem., **47**, 2447 (1982).
119. H.Meier, H.Heimgartner und H.Schmid, Helv.Chim.Acta, 60, 1087 (1977).
120. J.H.Bieri, H.Meiri, und H.Heimgartner, Helv.Chim.Acta, **61**, 1091 (1978).
121. E.Tighineanu, P.Chiraleu and D.Răileanu, Tetrah.Letters, 1887 (1978).
122. E.Tighineanu, F.Chiraleu and D.Răileanu, Tetrahedron, **36**, 1385 (1980).

123. H.Petride and D.Răileanu, Rev.Roum.Chim., **33**, 729 (1988).
124. E.Tighineanu and D.Răileanu, Rev.Roum.Chim., **37**, 1307 (1992).
125. R.Huisgen, E.Funke, H.Gotthardt und H.-L.Panke, Chem.Ber. **104**, 1532 (1971).
126. E.Funke, R.Huisgen und F.C.Schaefer, Chem.Ber.,**104**, 1550 (1971).
127. R.Huisgen, E.Funke, F.C.Schaefer, H.Gotthardt and E.Brunn, Tetrah.Letters, 1809 (1967).
128. K.T.Potts, S.J.Chen and J.Szmuszkovicz, J.Org.Chem., **42**, 2525 (1977).
129. R.Huisgen und T.Schmidt, Liebigs Ann.Chem. 29 (1978).
130. T.Schiba and H.Kato, Bull.Chem.Soc.Japan, **43**, 3941 (1970).
131. W.Friederichson, W.-D.Schroer und T.Debaerdenaeker, Liebigs Ann.Chem. 1836 (1980).
132. W.Friederichsen, W.-D.Schroer und T.Debaerdemaeker, Liebigs Ann.Chem. 1850 (1980).
133. M.Hamaguchi and T.Ibata, Tetrah.Letters, 4475 (1974).
134. T.Ibata, M.Hamaguchi and H.Kiyohara, Chem.Lett. 21 (1975).
135. M.Hamaguchi, J.Chem.Soc.,Chem.Commun., 24 (1978)
136. M.Hamaguchi and T.Ibata, J.Chem.Soc., Chem.Commun. 230 (1980).
137. M.Hamaguchi and T.Nagai, J.Chem.Soc., Chem.Commun., 726 (1985).
138. B.P.Coppola, M.C.Noe, D.J.Schwartz, R.L Il Abond and B.M.Trost, Tetrahedron, **50**, 93 (1994).
139. K.T.Potts and S.Husain, J.Org.Chem., **37**, 2049 (1972).
140. K.T.Potts, J.Baum, E.Houghton, D.N.Roy und U.P.Singh, J.Org.Chem., **39**, 3619 (1974).
141. K.T.Potts, J.Baum, S.K.Datta and E.Houghton, J.Org.Chem., **41**, 813 (1976).
142. A.Padwa, D.L.Hertzog, W.R.Nadler, M.H.Osterhout and A.T.Price, J.Org.Chem, **59**, 1418 (1994).
143. M.H.Osterhut, W.R.Nadler and A.Padwa, Synthesis, 123 (1994).
144. A.Chinine, S.Sato, T.Mase and M.Ohta, Bull.Chem.Soc.Japan, **42**, 2310 (1969).
145. J.P.Freeman, M.J.Haddadin, W.H.Rastatter and T.Chancellor, Tetrah.Letters, 815 (1982).
146. M.J.Haddadin, A.M.Kattarn and J.P.Freeman, J.Org.Chem. **47**, 723 (1982).

147. M.J.Haddadin and H.T.Tannus, Heterocycles, **22**, 773 (1984).
148. M.E.Maier and K.Evertz, Tetrah.Letters, 1677 (1988).
149. M.E.Maeier and B.Schoffling, chem.Ber. **122**, 1081 (1989).
150. A.Padwa, D.L.Herzog and R.L.Chinn, Tetrah.Letters, 4077 (1989).
151. M.P.Doyle, R.J.Pieters, j.Taonton. H.Q.Pho, A.Padwa, D.L.Herzog and L.Precedo, J.Org.Chem, **56**, 820 (1991).
152. D.L.Herzog, D.J.Austin, W.R.Nadler and A.Padwa, Tetrah.Letters, 4731 (1992).
153. A.Padwa and D.L.Herzog, Tetrahedon, **49**, 2589 (1993).
154. L.J.Mathias and D.R.Moore, J.Am.Chem.Soc., **107**, 5817 (1985).
155. D.R.Moore and L.J.Mathias, Macromolecules, **19**, 1530 (1986).
156. D.R.Moore and L.J.Mathias, J.Org.Chem., **52**, 1599 (1987).
157. K.T.Potts in A.Padwa Ed. Nl,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry" Wiley – Interscience, New York, 1984.
158. D.L.Herzog, W.R.Nadler, Z.J.Zhang and A.Padwa, Tetrah.Letters, 5877 (1992).
159. K.T.Potts, E.Houghton, U.P.Singh, J.Org.Chem., **39**, 3627 (1974).
160. K.T.Potts, S.J.Chen., J.L.Marshall, J.Org.Chem., **42**, 1633 (1977).
161. H.Singh and C.S.Gandhi, Indian J.Chem., **16 B**, 331 (1978).
162. M.Baudy and A.Robert, J.Chem.Soc., Chem.Commun., 23 (1967).
163. M.Baudy, A.Robert and A.Foucaud, J.Org.Chem., **43**, 3732 (1978).
164. T.Takido and K.Itabahi, Synthesis, 430 (1985).
165. R.Huisgen, E.Funke, F.C.Schaefer, H.Gotthardt and E.Brunn, tetrah.Letters, 1809 (1967).
166. A.Souizi and A.Robert, Synthesis, 1059 (1982).
167. A.Souizi and A.Robert, Tetrahendron, **40**, 1817 (1984).
168. M.Bssaibis, A.Robert and A.Souizi, J.Chem.Soc., Chem.Commun, 998 (1993).
169. H.Gothardt and W.Pflaumbaum, Chem.Ber., **120**, 1017 (1987).
170. K.T.Potts and P.Murphy, J.Chem.Soc., Chem.Commun, 1348 (1984).
171. A.Padwa, F.R.Kinder, W.R.Nadler and L.Zhi, Heterocycles, **35**, 367 (1993).
172. P.Areces, M.Avalos, R.Babino, L.Gonzales, J.L.Jimenes, M.M.Mendez and J.C.Palacios, Tetrah.Letters, **34**, 2999 (1993).

173. K.T.Potts, M.O.Dery, W.H.Juzukouis, J.Org.Chem., **54**, 1077 (1989).
174. T.Sheradsky and N.Itzhak, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 2389 (1992).
175. T.Sheradsky and D.Zbaida, Tetrah.Letters, 1639 (1981).
176. K.T.Potts, K.G.Bordeaux, W.R.Khenling and R.L.Salsburg, J.Org.Chem., **50**, 1677 (1985).
177. A.Caşcaval, Liebigs Ann.Chem. 669 (1981).
178. A.Caşcaval, Bul.Inst.Polit.Iaşi, XXVIII, fasc.1-4, 83 (1982).
179. E.Campaigne and N.W.Jacobs, J.Org.Chem. **29**, 1703 (1964).
180. E.Campaigne and R.D.Hamilton, J.Org.Chem., **29**, 1711 (1964).
181. Y.Yeno and M.Okawara, Synthesis, 182 (1979).
182. J.Ferraris, D.O.Cowan, V.Walutka and J.H.Perlstein, J.Am.Chem.Soc., **95** 98 (1973).
183. N.Lozac' h and M.Stavaux NI,3-Dithiolium Ion" în A.R.Katrizky and A.J. Boulton Ed.NAdvances in Heterocyclic Chemistry" Academic Press, New York, vol.27, p.199-239 (1980).
184. F.Bertho, A.Robert, P.Batail et P.Robin, Tetrahedron, **46**, 433 (1990).
185. D.Lorcy, M.-P.Le Paillard and A.Robert, Tetrah.Letters, **34**, 5289 (1993).
186. A.Caşcaval, C.Radu, Brevet România nr.90674/26.04.1986.
187. A.Caşcaval, M.Nechifor, Brevet România nr.90938/25.05.1986.
188. A.Caşcaval, Bul.Inst.Polit.Iaşi, XXXIII, fasc.1-4, 47 (1987).
189. Ng.P.Buu-Hoi, Ng.D.Xuong and D.Lavit, J.Chem.Soc., 1034 (1954).
190. Ng.P.Buu-Hoi and D.Lavit, J.Chem.Soc., 18 (1955).
191. A.Caşcaval şi V.Bărboiu, Brevet România nr.82556/26.02.1983.
192. A.Caşcaval, Brevet România nr.91541/25.09.1986.
193. M.Ohta and M.Sugiyama, Bull.Chem.Soc.Japan, **38**, 59 (1965).
194. K.T.Potts and U.P.Singh, J.Chem.Soc., Chem.Commun. 569 (1969).
195. H.Gotthardt and B.Christl, Tetrah.Letters, 4743, 4747, 4751 (1968).
196. H.Gotthardt und O.M.Huss, Liebigs Ann.Chem., 347 (1981).
197. H.Gotthardt, O.M.Huss und S.Schoy-Triebbensee, Chem.Ber., **114**, 285(1981).
198. H.Gotthardt und R.Jung, Chem.Ber., **118**, 348 (1985).
199. H.Gotthardt und M.Oppermann, Tetrah.Letters, **26**, 1627 (1985).
200. F.Bertho, A.Robert, P.Batail et P.Robin, Tetrahedron, **46**, 433 (1990).

201. D.Lorey, M.-P.Le Paillard and A.Robert, Tetrah.Letters, **34**, 5289 (1993).
202. H.Kato, M.Kawamura, T.Shiba and M.Ohta, J.Chem.Soc., Chem.Commun., 959 (1970).
203. H.Kato, T.Shiba and Y.Miki, J.Chem.Soc., Chem.Commun, 498 (1972).
204. H.Gotthardt, S.Schoy-Tribbensee und U.Feist, Angew.Chem. **94**, 797 (1982).
205. H.Gotthardt und C.M.Weisshuhn, Chem.Ber., **111**, 2021 (1978).
206. H.Gotthardt, C.M.Weisshuhn und K.Dorhofer, Chem.Ber. **111**, 3336 (1978).
207. H.Gotthardt, U.Feist und S.Schoy-Tribbensee, Chem.Ber., **118**, 774 (1985).
208. H.Gotthardt und U.Feist, Chem.Ber., **118**, 785 (1985).
209. E.Fischer und E.Bestheron, Justus Liebigs Annalen der Chemise, **212**, 316 (1882).
210. C.G.Newton and C.A.Ramsden, Tetraheron, **38**, 2965 (1982).
211. H.Kato, K.Tani, H.Kurumisawa and Y.Tamura, Heter. **26**, 1313 (1987).
212. H.Kato, K.Wakao, A.Yamada and Y.Mutoh, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 189 (1988).
213. H.Kato, S.-Z.Wang and N.Nakano, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 361 (1989)
214. H.Kato, S.Toda, Y.Arikawa, M.Masuzawa, M.Hashimoto, K.Ikoma, S.-Z.Wang and A.Miyasaka, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 2035 (1990)
215. H.Kato, T.Kobayashi, K.Horie, K.Oguri and M.Moriwaki, J.Chem.Soc.Perkin Trans, I, 1055 (1993).
216. H.Kato, T.Kobayashi, K.Tokue and S.Shirasawa, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 1617 (1993).
217. T.Kobayashi, M.Minemura and H.Kato, Heter, **40**, 311 (1995).
218. R.Sustmann, Heter. **40**, 1 (1995).

